

**Die Neo-Penichromine als
Stimulatoren der Nebennierenrinde**

**Beitrag zur Wirkungserkenntnis der
Neo-Penichromine als endogene Steuerstoffe
am Menschen mit Hilfe des Thorntestes**

Gerhard Wittich

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Die Neo-Penichromine als Stimulatoren der Nebennierenrinde

**Beitrag zur Wirkungserkenntnis der
Neo-Penichromine als endogene Steuerstoffe
am Menschen mit Hilfe des Thorntestes**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Wittich
aus Saarbrücken

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. K. STUHLFAUTH
Correferent:	Professor Dr. W. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 4. 1961



	Seite
10. DIE TESTE	22
a) Unser Patientengut	
b) Unsere Testmethoden	
c) Technik der Zählung eosinophiler Zellen	
11. VERSUCHSREIHE 1	
Auswertung und Besprechung der Ergebnisse	26
12. VERSUCHSREIHE 2	
Auswertung und Besprechung der Ergebnisse	36
13. VERSUCHSREIHE 3	
Die Leerwertteste, deren Besprechung und Stellungnahme zu den gefundenen Werten	
Das Verhalten eosinophiler Zellen im allgemeinen	38
14. VERGLEICH DER GEFUNDENEN ERGEBNISSE DER VERSUCHS- REIHE 1 UND 2 UND RÜCKSCHLÜSSE AUF DIE WIRKUNG DER PENICHROMINE ALS EXOGENE REIZSTOFFE	44
15. ZUSAMMENFASSUNG	45
16. SCHRIFTTUM	46

1. PENICHROMINE UND IHRE WIRKUNGEN IM ZUSAMMENHANG MIT DEN ERKENNTNISSEN BURK'S (Erörterung der biochemischen Grundlagen, die zu einem bösartigen Wachstum der Gewebe führen können) a) Der Ort der tumorösen Entartung im Glykolysechema b) Biochemische Vorgänge, die zur Entartung führen c) Möglichkeiten, die Entartung zu beeinflussen durch 1) Sexualhormone 2) N. N. R. -Hormone 3) Lipoproteide der Hypophyse 4) Exogene Reizmittel der Antiinsulinhormone: Podophyllum-Verb. Penichromine Neo-Penichromine	5 6 7 8
2. DIE BEGRIFFSBESTIMMUNG DER ANTIINSULINHORMONE	10
3. DIE ROLLE DER ANTIINSULINHORMONE IM TUMORGeweBE	11
4. DIE MÖGLICHKEITEN, ENDOKRINE ORGANE ZUR MEHRPRODUKTION VON ANTIINSULINHORMONEN DURCH DIE EXOGENEN REIZSTOFFE ZU VERANLASSEN	11
5. EXOGENE REIZSTOFFE UND IHRE UNTERSCHIEDE ZUR UNSPEZIFISCHEN REIZKÖRPERTHERAPIE	12
6. DIE NEOPENICHROMINE ALS ENDOKRINWIRKSAME KATALYSATOREN (exogene Reizstoffe) a) Definition der Neo-Penichromine als exogene Reizstoffe b) Chemische und physikalische Eigenschaften	15
7. FESTSTELLUNG DER WIRKUNG DER NEO-PENICHROMINE ALS EXOGENE REIZSTOFFE DER ANTIINSULINHORMONE MIT HILFE DES THORNTESDES NACH I. V. UND I. M. INJEKTIONEN	17
8. DER THORNTES a) Definition b) Methoden c) Vorzüge	17
9. ANDERE TESTMÖGLICHKEITEN UND KRITIK DER TESTE	20

H A U P T T E I L

1. DIE PENICHROMINE UND IHRE WIRKUNGEN IM ZUSAMMENHANG MIT DEN ERKENNTNISSEN VON BURK

In den letzten Jahren wurde in der Literatur eine Fülle von Substanzen beschrieben, die nach ihrer Injektion in den Organismus spezifisch in den Hormonhaushalt eingreifen und durch Stimulation eines endokrinen Organes dieses zur Mehrproduktion der zugehörigen Hormone veranlassen sollen. Als Vorbild diente oftmals die Hypophyse, die mit ihren tropen Hormonen andere Drüsen stimuliert. Als Stimulantien wurden die verschiedensten Stoffe verwandt, die in ihrer chemischen Struktur den tropen Hormonen der Hypophyse entsprachen oder aber einer anderen Stoffklasse angehörten.

In unserer Arbeit beschäftigen wir uns mit der Erprobung eines solchen Stoffes, dem Neo-Penichromin. Die Neo-Penichromine sollen (nach MACH) nach ihrer Injektion die Nebennierenrinde zur Mehrproduktion von Hormonen veranlassen, die wiederum z. T. einen hemmenden Einfluss auf bösartig entartetes Gewebe ausüben.

Mit Hilfe einer Funktionsprobe wollten wir prüfen, ob die Neo-Penichromine tatsächlich eine stimulierende Wirkung auf die Nebennierenrinde ausüben.

An den Anfang der Betrachtungen stellen wir die von BURK veröffentlichten theoretischen Grundlagen über eine biochemische Beeinflussung von Krebsgewebe. Es wird sich in vielen Fällen nicht vermeiden lassen, tiefer in die physiologischen Abläufe des Stoffwechsels einzudringen, um aus deren Verständnis die Wirkungsweise der Neo-Penichromine zu verstehen.

Im zweiten Teil der Arbeit beschäftigen wir uns mit der Frage, ob die Neo-Penichromine endokrin wirksam sind und versuchen sie durch experimentelle Untersuchungen zu beantworten.

Die Atmung und die Glykolyse

Die Zellen des Organismus veratmen die Kohlehydrate zu CO_2 und H_2O , unter anaeroben Verhältnissen ändert sich aber der Abbau folgendermassen, dass als Endprodukte nicht CO_2 und H_2O entstehen, sondern es bildet sich in den gesunden Geweben u. a. vermehrt Milchsäure. Unter anaeroben Bedingungen entsteht also aus Kohlehydraten Milchsäureüberschuss. Der Vorgang wird als Glykolyse bezeichnet und verläuft ähnlich der alkoholischen Gärung in der Hefe. Der wesentliche Unterschied zwischen Veratmung und Glykolyse der Kohlehydrate besteht darin, dass bei der Milchsäurebildung die Energieausbeute wesentlich geringer ist. Im normalen Gewebe des höheren Organismus werden aber beide Arten des Kohlehydrat-

abbaus angewandt und zwar so, dass die Kohlestoffketten der Hexosen zunächst glykolytisch-anaerob abgebaut werden, die dabei entstehenden Bruchstücke werden oxydiert. Schon während der Glykolyse werden Wasserstoffatome frei. Die Oxydation des Substratwasserstoffes erfolgt nun direkt durch die Atmungskette. Das vollständige Endprodukt der Glykolyse ist das Pyruvat. Dieses wird im Citronensäurezyklus oxydiert, in dessen Verlauf bilanzmässig der Kohlenstoff des Pyruvats vollständig in CO_2 übergeht. Das glykolytische Fermentsystem ist vor allem in solchen Geweben gut ausgebildet, die teilweise ohne Sauerstoff arbeiten müssen. Dazu gehört das Muskelgewebe.

Wie schon angedeutet, ist für die Oxydation der Kohlenstoffketten die anaerobe Glykolyse Vorstufe, da ja nur ihr die Substrate zur Oxydation geliefert werden können. Glykolyse und Atmung sind also voneinander abhängig. Interessant ist nun die Tatsache, dass bei Sauerstoffmangel jedes Gewebe anfängt, zu glykolysieren. Es bildet aus Glukose Milchsäure. Führt man Sauerstoff zu, so hört der anaerobe Glukoseabbau auf. PASTEUR beobachtete als erster die Verknüpfung von Atmung und Glykolyse bei der Hefe (Pasteur-Reaktion). Allgemein bilden die Gewebe wenig Milchsäure, wenn sie genügend Sauerstoffzufuhr besitzen. Erst bei Sauerstoffmangel tritt eine anaerobe Glykolyse auf.

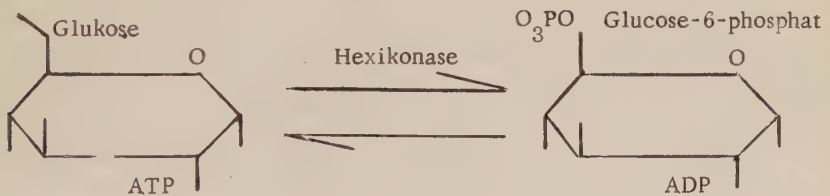
Der Ort der tumorösen Entartung im Glykolyseschema

WARBURG zeigt nun, dass Tumorgewebe auch bei Sauerstoffzufuhr Milchsäure bildet. Er nannte es die "Aerobe Glykolyse". Die aerobe Glykolyse ist ein Ausdruck einer Schädigung des Gewebes. Carcinome und Sarcome glycolysieren auch bei Anwesenheit von Sauerstoff, ähnlich dem embryonalen Gewebe, aber im Gegensatz zu dem normalen Gewebe welches unter gleichen Bedingungen nur atmet. POFFER vermutet, dass in der Tumorzelle das Fermentsystem des Citronensäurezyklus einen Defekt hat. Die Zellgranula aus Tumorzellen, die der Sitz der Oxydationsvorgänge sind, sollen Oxalessigsäure nicht oxydieren können. Es wurden schon die verschiedensten Chemotherapeutica angewandt, um ganz allgemein das Wachstum der bösartigen Zellen zu vermindern, oder sie zu zerstören, aber keines zeigt sich omnipotent wirksam. Die durch fortgesetzte Teilung immer wieder an Zahl zunehmenden Geschwulstzellen mit ihrem verdrängenden und expansiven Wachstum, zeigen ein ausgesprochenes infiltratives Wachstum, setzen Metastasen und Rezidive.

Die Behandlung dieser Eigenschaften der Tumorzellen ist meist eine symptomatische, auch wenn sie direkt an der Zelle ansetzt und keine kausale. Erst die Arbeiten von Otto WARBURG gaben uns einen Anhaltspunkt für einen Unterschied im Stoffwechsel der Krebszellen zu den normalen Zellen. BURK betrachtet die Erscheinung der aeroben Glykolyse als die einzige bisher gefundene biochemisch-qualitative Abweichung, die als Entartung betrachtet werden kann. Die aerobe Glykolyse ist das Kennzeichen aller Krebszellen. Krebszellen glykolysieren auch bei Anwesenheit von Sauerstoff, während dieses bei normalen Zellen nicht der Fall ist.

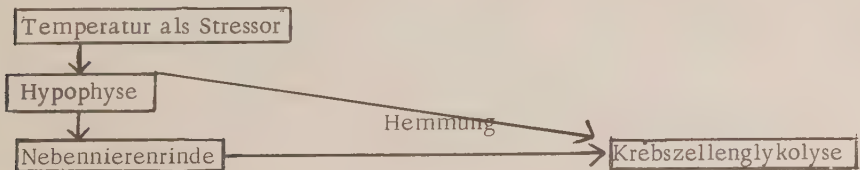
Wo liegt nun der Ort, der für die enorme Milchsäurebildung der Krebszellen verantwortlich ist?

Es muss bei ihnen ein Hemmechanismus wegfallen, der die normalen Zellen in Gegenwart von Sauerstoff hindert, bremst, zu glykolysieren. MARK-WOODS und BURK suchten nach diesem Mechanismus und nach seinem Angriffspunkt im Glykolyseschema. Unter den mindestens 12 Gärungsenzymen fanden sie den gärungssteuernden enzymatischen Mechanismus am Eingangspunkt des Glukosestoffwechsels dort, wo durch die Hexokinasereaktion Glukose phosphoryliert und zur Glukose - 6 - phosphat wird.



BURK meint, dass eine hohe Geschwindigkeit der Glukosephosphorylierung, eine *Conditio sine qua non* für den Krebsstoffwechsel sei. Dies bedeutet also, dass eine mangelhafte Zügelung dieser Hexokinasereaktion in der Krebszelle verantwortlich ist für die erhöhte Glykolyse. In der normalen Zelle sorgt eine Hemmung der Hexokinasereaktion für das Nichtauftreten einer Glykolyse. Die Zügelung dieser Hexokinasereaktion geschieht z.B. durch Antiinsulinhormone. Die Krebszelle habe also eine wichtige hormonale Bremsung verloren. In der normalen Zelle funktioniere diese Hemmung noch und verhindert so eine gesteigerte Glykolyse.

Als Beweis führt BURK die Temperaturabhängigkeit des Tumorwachstums an. Brachte er melanomtragende Mäuse in einen Thermostaten von 35° Celsius, so konnte bei dieser Temperatur eine Hemmung des Tumorwachstums erzielt werden. Er erklärte es durch das Selye-Adaptationssyndrom, welches eine Ausschüttung von Antiinsulinhormonen bewirkt. Die Temperatur wirkt als Stress auf die Hypophyse, die zur vermehrten Produktion von ACTH stimuliert wird, ihrerseits auf die Nebenniere wirkt und sie so zur Ausschüttung von Corticoiden veranlasst. Diese führen zu einer Hemmung der Krebszellenglykolyse infolge einer insulinresistenten Hexokinasehemmung. Man kann die Glykolysehemmung durch Hinzufügen kleinster Mengen Insulins wieder beseitigen. Insulin fördert immer die Hexokinasereaktion.



Die Antiinsulinhormone sind Hemmstoffe für bestimmte Fermentreaktionen. Es gibt zahlreiche Stoffe, welche die Aktivität aller oder einzelner Fermente hemmen. Ganz allgemein gehören alle Eiweissfällungsmittel, die starken Säuren und Basen dazu, sie denaturieren das Fermentprotein oder verändern es chemisch. Die Antiinsulinhormone gehören aber zu einer interessanteren Gruppe. Sie denaturieren nicht, obwohl auch sie mit dem Fermentprotein reagieren. Ihre Reaktion ist ein Eingriff in das Gleichgewicht, die Hemmung also reversibel. Das Ferment beginnt wieder zu wirken, wenn der Hemmstoff wieder entfernt wird. Man nimmt an, dass die Hemmung durch Blockade bestimmter Gruppen des Ferments zustande kommt. So hängt die Aktivität einer ganzen Reihe von Fermenten von den Sulfhydrylgruppen ab, dazu gehört auch die Hexokinase. Die Bremsung der Fermentreaktion kann aber auch durch eine verdrängende oder kompetitive Hemmung erfolgen. Hierbei hat der Hemmstoff eine grössere Affinität zum Ferment als es das Substrat besitzt. Der Hemmstoff kann dank seiner grösseren Affinität zum Ferment das natürliche Substrat nicht an das Ferment heranlassen.

Das oben erwähnte Stressyndrom hat sehr wechselvolle Beziehungen zur Entstehung des Krebses; einmal kann die Krebsentstehung eine abnormale Folge des lokalen Anpassungssyndroms auf Gewebeschädigung sein, wie es uns die Beispiele der Krebsentstehung an Stelle von chron. Gewebeschädigung zeigen. Dabei fassen wir die chronische Reizung als lokalen Stress auf. Andererseits hat allgemeiner Stress die Neigung wie oben an dem Beispiel der melanomtragenden Mäusen gezeigt, dass Krebswachstum zu unterdrücken (Hans Selye). Fortschreiten von Krebs wird nach Selye durch einen Stress, der durch Infektionen, Vergiftungen und verschiedene Medikamente verursacht wird, erheblich verzögert, wohl auch durch die oben erwähnte Hexokinasehemmung. BURK bringt nun auch weitere Beispiele dafür, dass die aerobe Glykolyse der Krebszellen ihre Ursache in der verminderten Hexokinasehemmung hat. So zeigte er an einem Spektrum von Tumoren, dass der Hemmungsverlust der cellulären Glykolyse durch Antiinsulinhormone (Hypophysenlipoprotein, Nebennierencorticosteroide, Sexualsteroiden) und deren exogene Reizmittel (Podophyllin, Penichromine), die mit Glucose als Substrat auf das Hexokinasesystem wirken, um so grösser ist, je weiter die Veränderungen vom Normalen zum Bösartigen fortgeschritten ist.

Möglichkeiten, die Entartung zu beeinflussen

Im Laufe des bisher Ausgeführten ist als einer der Orte der enzymatischen Entartung der Tumorzelle die verminderte Hexokinasehemmung erkannt worden. Dieser Ort muss es auch sein, wo man mit einer ausgewählten Chemotherapie angreifen kann, um dadurch die gesteigerte aerobe Glykolyse zu hemmen. Betrachtet man nochmals den ganzen Mechanismus, der sich um die Umwandlung der Glukose in das Glukose - 6 - Phosphat reiht, so erkennt man, dass sich vier Angriffspunkte für die Hemmung bieten (nach Burk).

- 1) Man lässt einen Hemmstoff elektiv auf das Substrat, in diesem Falle die Glukose, wirken.
- 2) Man beeinflusst das Co-Enzym ATP.
- 3) Man hemmt die Enzymwirkung, Hexokinasehemmung.
- 4) Man hemmt die weitere enzymatische Verarbeitung des Glukose - 6 - Phosphats.

Burk veröffentlichte eine Tabelle, in der er die experimentelle Hemmung mit einer Anzahl chemischer Substanzen und verschiedenen biologischen Materialien aus Krebsgeweben nachweist.

Für die Hexokinasehemmung gibt Burk an, dass sie mit Sexualhormonen (Testosteron, Diäthylstilööstrol, Progesteron) erreicht werden konnte. Ausserdem zeigen sich Nebennierenrindenhormone (Cortison, Hydrocortison, Desoxycortison) antiinsulinwirksame Lipoproteide der Hypophyse, Podophyllin - Verbindungen und Penichromine (gefärbte Verunreinigungen in rohen Penicillinpräparaten) wirksam, wobei die beiden letzten Verbindungen keine im Körper gebildeten Stoffe sind, sondern als exogene Reizmittel für Antiinsulinhormone diesen sollen.

Über die Stoffgruppen, die zu einer Coencyc (ATP)-Hemmung der Glykolyse und zu einer Substrat - (Glukose) Hemmung führen, zu berichten, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit. Interessant ist nur zu erwähnen, dass BURK glaubt, dass bei Verwendung von Substanzen, die gleichzeitig zwei oder mehr Typen von Hemmstoffen enthalten (z.B. auf Substrat, Coenzym oder Enzym), die Möglichkeit gegeben ist, eine multiple Hemmung der Hexokinasereaktion an drei verschiedenen Angriffsstellen durchzuführen.

Nach BURK besteht also die Möglichkeit, mit Hilfe bestimmter Hormone, und hier sind es besonders die Antiinsulinhormone und deren exogene Reizmittel, die Hexokinasereaktion zu hemmen. Als exogene Reizmittel der Antiinsulinhormone gibt BURK Podolphyllium-Verbindungen und Penichromine an. In Deutschland kam nun in der letzten Zeit ein weiteres exogenes Reizmittel hinzu. Es trägt die Bezeichnung "Neo-Penichromin" und wurde von MACH angegeben. Die Namensgleichheit der Penichromine und der Neo-Penichromine deutet schon darauf hin, dass sie nahverwandte sind. Die Penichromine sind ihrer Herstellung nach Antibiotica, die selbst jedoch nicht Antimikrobiell wirksam sind. Sie kommen in Penicillinkulturen vor und sind ein Farbstoff. BURK bezeichnet sie als exogene Reizmittel für die Antiinsulinhormone.

In dieser Arbeit gilt es nun zu klären, ob die Neo-Penichromine tatsächlich als exogene Reizmittel für die Antiinsulinhormone in Betracht kommen und ob sie daher über diesen Weg eine indirekte Wirkung auf die Hexokinasereaktion haben.

2. WAS SIND NUN EIGENTLICH ANTIINSULINHORMONE UND WO WERDEN SIE GEBILDET

Bevor wir zum experimentellen Teil unserer Untersuchung kommen, ist es notwendig, uns Klarheit über verschiedene schon erwähnte Begriffe zu schaffen.

Da ist zunächst der Begriff der Antiinsulinhormone. Er findet sich in den Arbeiten Dean BURK'S. Dieser versteht unter ihnen bestimmte Hormone des Hypophysenvorderlappens und der Nebennieren. Im einzelnen gibt er Hypophysen-Lipoprotein, Nebennieren-Corticosteroide, Sexual-Steroide an, die zu einer insulinreversiblen Hexokinasehemmung führen. Die Hemmung ist durch kleinste Insulinmengen wieder zu beseitigen. In der Literatur finden sich weitere Stoffe, die als Antiinsulinhormone bezeichnet werden. Zunächst gehört hierher das Sympathicomimeticum Adrenalin, welches wesentlich an der Blutzuckerregulation beteiligt ist. Es wirkt glycogenolytisch, ist also z. T. ein Antagonist zum Insulin. Die Adrenalinausschüttung hängt vom Glukosegehalt des Blutes ab und wird vom Zuckerzentrum in der Medulla oblongata gesteuert. Über die nerv. splanchnici erfolgt eine Reizung des Nebennierenmarkes mit vermehrter Adrenalinabsonderung. Blutzuckererhöhung durch Adrenalin beruht auf einem gesteigerten Glykogenabbau in der Leber und auf Glykogenolyse in der Muskulatur. Die Wirkung des Adrenalins ist aber nicht entscheidend, höchstens bei der sogenannten Notfallfunktion tritt es sichtbar in Aktion. Wichtiger sind die beiden anderen endokrinen Drüsen, die ebenfalls zum Insulin antagonistisch wirkende Hormone produzieren. Es sind die Hypophyse und die Nebennierenrinde, wobei die Nebennierenrinde in ihrer Wirkung von der Hypophyse abhängig ist. Wie allgemein bekannt, produziert der Hypophysenvorderlappen ein Hormon, das die Nebennierenrinde stimuliert und für die Erhaltung ihrer Funktion unentbehrlich ist, das sogenannte corticotrope Hormon, abgekürzt ACTH. Bei Fehlen dieses Hormons atrophiert die Cortex der Nebenniere. Die Nebennierenrinde kann man in vielen ihrer Funktionen als ausführendes Organ der Hypophyse betrachten. Sichtbar wird diese Tatsache an der oft frappierenden Ähnlichkeit der Wirkung von ACTH, wie auch der Nebennierenrindenhormone. Beide wirken diabetogen. Eine wichtige Wirkung der Rindenhormone besteht in der Hemmung der Glukoseoxydation. Dies lässt sich aus folgenden Tatsachen schliessen: Der Respirationsquotient steigt bei Nebenniereninsuffizienz an. Bei der phlorrhizindiabetischen Ratte ist nach Entfernung der Nebenniere die Ausnutzung der Glukose viel besser als bei den Kontrolltieren. Beides spricht für eine vermehrte Glukoseverbrennung bei Ausfall der Rindenhormone.

Zusammenfassend kann man also über die Antiinsulinhormone sagen, dass es Stoffe sind, die insulinantagonistisch wirken, indem sie wie die Glucocorticoide (Cortison, Hydrocortison, Dihydrocortison) die Zuckerbildung aus Eiweiss steigern und die periphere Zuckerverwertung hemmen.

3. DIE ROLLE DER ANTIINSULINHORMONE IM TUMORGEWEBE

BURK konnte nun zeigen, dass unter dem Einfluss corticotropen Hormons oder unter Bedingungen, die einen erhöhten Verbrauch der Rindenhormone verlangen, z. B. Stress (Selye) eine Hemmung der Glukoseoxydation vorhanden ist. Unter gleichen Bedingungen nimmt auch der Cholesteringehalt der Nebennierenrinde stark ab. Die Hemmung der natürlichen Glukoseoxydation ist natürlich nur eine der vielen Wirkungen, die die Rindenhormone entfalten, aber sie ist es gerade, die für unsere Aufgabe und für die Tatsache, dass die Nebennierenrinde Antiinsulin hormone bildet, wichtig ist. Die Nebennierenrinde produziert eine grosse Zahl verschiedener Steroide. Von vielen, die bekannt sind, ist aber nur bei wenigen die biologische Wirksamkeit näher bekannt, davon sind die wichtigsten: das Cortexon, das Corticosteron, das Cortison und das Aldosteron, ausserdem noch das 11-D-Hydro-17-Oxycorticosteron.

Die wirksamsten glukocorticoiden Stoffe sind Cortison und die Substanz F (Dehydrocortison). Auch das Aldosteron zeigt eine geringe Glukocorticoid-Wirkung. Neben der Nebennierenrinde haben wir noch die Hypophyse als wichtigste innersekretorische Drüse erwähnt. Die Hypophysenhormone greifen aber nur zum Teil direkt in den Stoffwechsel der Zellen ein. Zum grössten Teil wirken sie, wie wir es auch bei ACTH sehen, stimulierend auf andere innersekretorische Drüsen.

Zusammenfassend können wir jetzt sagen, dass die Nebennierenrinde Hormone produziert, die die Einschleussung der Glukose in die Zelle hemmen und deshalb drängt sich hier der Schluss auf, dass in den Tumorgeweben, bei denen ja die Hemmung der Glukosephosphorylierung zum grössten Teil wegfällt, ein generalisierter Mangel an Antiinsulinhormonen besteht, und dass man hier durch

4.
eine Stimulation der Hypophyse oder direkt der Nebennierenrinde eine Mehrproduktion der Antiinsulinhormone bewirken kann, die dann ihrerseits eine vermehrte Hemmung der Glukoseoxydation bewirken. Andererseits besteht aber auch die Möglichkeit, dass kein generalisierter Mangel an Antiinsulinhormonen besteht, sondern dass die Antiinsulinhormone an dem Ort ihrer Wirkung, nämlich in diesem Falle in den Tumorgeweben, nicht die Möglichkeit haben, zur Wirkung zu kommen. Im ersteren Falle, nämlich dann, wenn ein generalisierter Mangel an Antiinsulinhormonen besteht, ist uns die Möglichkeit gegeben, durch exogene Reizmittel die Hypophyse oder direkt die Nebennierenrinde zur Mehrproduktion zu veranlassen. Als solche exogenen Reizmittel wurden am Anfang schon verschiedene erwähnt.

5. EXOGENE REIZSTOFFE UND IHRE UNTERSCHIEDE ZUR UNSPEZIFISCHEN REIZKÖRPERTHERAPIE

Sehr wichtig ist es, an dieser Stelle eine genaue Definition der exogenen Reizmittel zu geben, da durch das grosse Material der unspezifischen Reizkörpertherapie eine Verwechslungsmöglichkeit leicht gegeben ist.

Soll ein Stoff als unspezifischer Reizkörper im Organismus wirken, so wird von ihm erwartet, dass er nach Eintritt in die Blutbahn den Organismus mit ganz bestimmten Reaktionen antworten lässt. Nur wenn ein grosser Teil dieser schon vorher bekannten Reaktionen auftreten, kann man mit Gewissheit sagen, dass der Körper auf den auf ihn einwirkenden Reiz in der Richtung antwortet, dass die natürlichen Abwehrvorgänge unterstützend angeregt werden. Über die unspezifische Therapie und die natürlichen Abwehrvorgänge unterrichtet ausführlich die Lehre HOFFS.

Welche Veränderungen treten bei der Einwirkung unspezifischer Reize im Körper ganz allgemein auf, und was sind überhaupt unspezifische Reize?

HOFF ging bei der Beantwortung dieser Frage von der Malariatherapie der progressiven Paralyse nach Wagner von Jauregg aus. Malaria, Eiterung, Erysipel bewirkten oder bewirken mit ihren fieberhaften Zuständen, treten sie im Verlauf eines anderen chron. Leidens auf, eine Besserung des Primärleidens.

Wie erklärt sich nun diese günstige Beeinflussung?

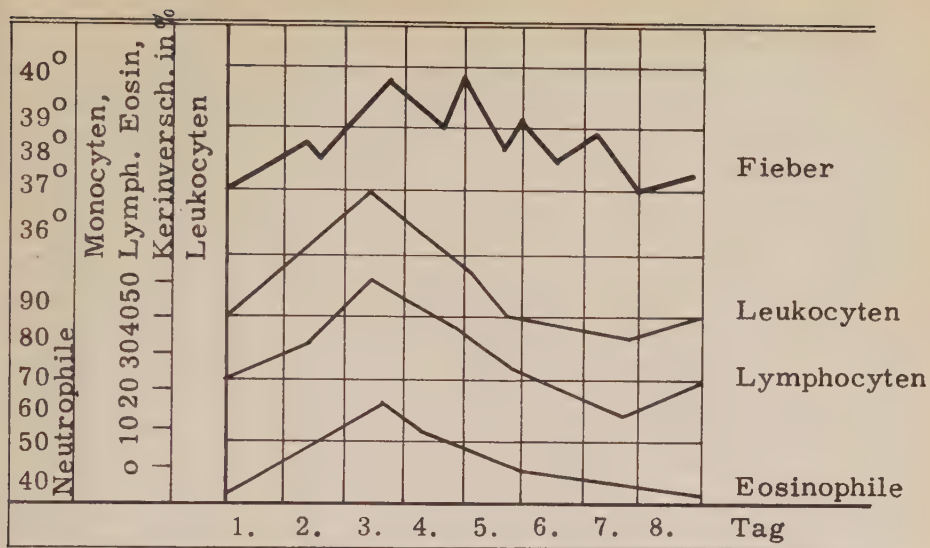
Zunächst nehmen wir an, dass das Fieber als unspezifischer Reiz wirkt und im Organismus gesetzmässige Veränderungen bewirkt. Bei kurzdauernden natürlichen Fieberzuständen kann man regelmässig 2 Phasen unterscheiden:

- 1) Fieberanstieg und Fieberhöhe.
- 2) Fieberabfall und Reconvalescenz.

In diesen beiden Phasen laufen nun gesetzmässige Veränderungen ab, die sich im Blutbild darstellen lassen. Deutlich veranschaulicht dies die untenstehende graphische Abbildung nach HOFF, die die gesetzmässige Reaktionsfolge der Leukocyten bei kurzdauernden fieberhaften Krankheiten zeigt.

Nun ist es recht interessant, weitere Veränderungen im Organismus während der beiden Phasen zu verfolgen. So findet man im Stadium des Fieberanstieges eine Reihe homonaler Gesetzmässigkeiten, wie Fieberazidose, Steigerung des Gesamtstoffwechsels, Blutzuckeranstieg und Absinken des Blutcholesterins. Im Stadium des Fieberabfalles findet man dagegen Verschiebung des Säurebasenhaushaltes zur alkalischen Seite, Rückgang der Stoffwechselsteigerung, Absinken des Blutzuckers und Anstieg des Blutcholesterins. Im 1. Stadium überwiegt kurzgesagt der Sympathicus, im 2. Stadium dagegen gewinnt der Parasympathicus an Übergewicht. Diese Veränderung, die in Form der beiden Phasen im Körper bei Fieber, aber auch bei allen sonstigen Reizungen als Antwort auftreten, hat HOFF als vegetative Gesamtumschaltung bezeichnet.

TABELLE NACH HOFF



Alles in allem stellt die vegetative Gesamtumschaltung eine Fülle von Antworten dar, die der Körper auf einen gesetzten unspezifischen Reiz gibt. Im Rahmen dieser Arbeit ist es sehr wichtig, das Verhalten der Eosinophilen im Blut nach der Einwirkung des unspezifischen Reizes zu beantworten und es ist sehr interessant zu beobachten und zu beschreiben, wie HOFF das Verhalten der Eosinophilen bei jeglicher Art von unspezifischem Reiz im Blut betrachtet und angibt.

In der 1. Phase, der Phase des Fieberanstieges und der Fieberhöhe, kommt es zu einem deutlichen Abfall der Eosinophilen, in der 2. Phase, in der Phase des Fieberabfalles dagegen, steigen die Eosinophilen wieder an. Die Gründe, die zu der anfänglichen Eosinopenie führen, sollen hier zunächst nicht erörtert werden, sondern es soll nur hier die Tatsache festgehalten werden, dass man aus dem Eosinophilensturz Rückschlüsse auf den gesetzten unspezifischen Reiz ziehen kann. Setzt man einen unspezifischen Reiz, so muss man von ihm die Auslösung natürlicher Abwehrvorgänge erwartet, im Blut in der 1. Phase eine deutlich messbare Eosinopenie finden, in der 2. Phase steigen sie wieder auf Normalwerte an oder schießen darüber hinaus. Aber nicht nur das Verhalten der Eosinophilen ist hier charakteristisch, sondern es kommt in den beiden oben erwähnten Phasen zu einer Menge anderer Reaktionen. So findet man in der 1. Phase z.B. einen Reticulocytenanstieg, Anstieg des gesammelten Stoffwechsels, Anstieg des Blutzuckers, Abfall des Blutfettes, Abfall des Blutcholesterins, Anstieg der Blutketon-Körper, Abfall des Kalium-Calciumquotienten, Übergewicht des Sympathicus, Leukocytenanstieg und eine myeloische Tendenz. In der zweiten Phase findet man dann die entgegengesetz-

ten Reaktionen. HOFF beschrieb die vegetative Gesamtumschaltung und benutzte verschiedene Stoffe als unspezifischen Reiz, die alle als Teil ihrer Wirkung Fieber erzeugten. In unserer Arbeit wollen wir die Neo-Penichromine benutzen, die aber nicht als unspezifischer Reiz im allgemeinen wirken, sondern wie wir weiter unten ausführen, im engeren Sinne, als sogenannte "exogene Reizmittel" benutzt werden. Auch hier müssten wir eine vegetative Gesamtumschaltung als Antwort des Organismus finden. Aus der Fülle der Symptome, die auftreten, greifen wir die Bestimmung der Eosinophilen im peripheren Blut heraus und versuchen aus ihrem Verhalten Rückschlüsse auf die Wirkungen der Neo-Penichromine zu ziehen.

Nach der Injektion der Neo-Penichromine müssten wir also in der ersten Phase, vergleichen wir es mit dem Fieberreiz, einen Abfall der Eosinophilen erwarten. In dieser 1. Phase müsste die Wirkung der Penichromine maximal sein, in der 2. Phase, in der die Wirkung langsam nachlässt, muss sich ein Anstieg der Eosinophilen finden. Diese gesetzmässigen Änderungen, wie sie z.B. im Organismus bei der Fiebertherapie auftreten, müssen nun im Sinne natürlicher Abwehrvorgänge gedeutet werden. Bei natürlichen Infektionen treten ganz ähnliche Veränderungen auf, wie man sie bei künstlichen Fieberzuständen, z.B. nach der Injektion des Bakterienstoffes abgetöteter Bakterien findet. Diese Veränderungen bei natürlicher Infektionen, künstlichen Fieberzuständen und anderen unspezifischen Reizen, haben nun die Eigenschaft sehr günstig auf andere primäre chronische Leiden, z.B. auch spätsyphilitische Erkrankungen zu wirken. Für HOFF sind die zweiphasischen Veränderungen der vegetativen Regulationen natürliche Abwehrmassnahmen des Organismus. Er bejaht dies vor allem für das Fieber, die Leukocytose und die Acidose. Die Leukocyten sind nicht nur wegen ihrer Phagocytosetätigkeit, sondern wegen der Bildung von Abwehrstoffen Träger der Abwehrkräfte des Organismus. Sie sind sowohl bei fieberhaften Erkrankungen, als auch bei örtlichen Prozessen am Ort der Entzündung vermehrt. Die Acidose dürfte für die Beeinflussung der örtlichen Abwehrvorgänge im Sinne der Heilentzündung oder Herdreaktion wesentlich sein. Andere Änderungen in der vegetativen Gesamtreaktion sind nicht wie die Leukocytose und die Acidose direkter Ausdruck gesteigerter Abwehrmassnahmen, sondern liefern nur indirekt den Beweis dafür, dass durch den unspezifischen Reiz eine gesteigerte Aktivität bestimmter Systeme im Körper sich vollzieht. So ist z.B. die auftretende Eosinopenie Ausdruck der gesteigerten Aktivität des Hypophysenzwischenhirnsystems, die sich über die Stimulierung der Nebennierenrinde indirekt messbar in den Eosinophilenzahlen im peripheren Blut ausdrückt. Aber davon unten mehr.

Zunächst bleiben wir bei den allgemeinen Betrachtungen der unspezifischen Therapie. Das Kennzeichen der chron. Krankheit ist es, dass der Körper die Abwehrmassnahmen, die im akuten Stadium vorhanden sind, nicht mehr aufbringt. In einem solchen Falle können sie durch die Fiebertherapie künstlich herbeigeführt werden.

Künstlich herbeigeführte Abwehrvorgänge

Die oben erwähnten Reaktionen im Verlauf der vegetativen Gesamtschaltung, die der Abwehr dienen, werden auch durch physiologische Zustände hervorgerufen in natürlicher und weitaus bescheidener Weise, so im Verlauf von Prämenstruum, Menstruation, Schwangerschaften und Entbindung, sowie auch Abbauprodukte von Körpereiwissstoffen können diese biphasischen Reaktionen auslösen. Man suchte nun hieraus therapeutische Folgerungen zu ziehen und so entstanden schon vor dieser Erkenntnis die unspezifischen Behandlungsmethoden. Zuerst wäre hier die allgemeine Diät zu nennen, durch die man z.B. eine Umstimmung des Säurebasenhaushaltes erreichen kann.

Es folgen die physikalischen Massnahmen, Bäder, Strahlentherapie, Hautreize lösen nachweislich ähnliche Reaktionen aus. HOFF gibt auch eine Reihe künstlicher Stoffe an, die eine Reizabwehrreaktion auslösen. So erwähnt HOFF Proteinkörper und Milch-Injektionen und Nucleinsäurepräparate, Terpentin, koloidale Kohle, Kollargol, Methylblau, Schwefel. Sie sollen nach HOFF durch aktivierende Spaltprodukte wirken. Natürliche Abwehrvorgänge werden durch Injektionen lebender oder abgetöteter Bakterien oder aus bakteriengesunder Stoffe ausgelöst.

6. DIE NEO-PENICHROMINE ALS ENDOKRINWIRKSAME KATALYSATOREN

Ganz allgemein kann man sagen, dass man das Wesen der unspezifischen Reizkörpertherapie darin erblickt, dass durch irgendeinen, dem Körper zugeführten Reiz dieser mit einer bestimmten Anzahl von Reaktionen antwortet, die zur Erhöhung der Abwehrlage dienen. Genau anders ist die Wirkung der Penichromine, die schon von BURK zu den "exogenen Reizmitteln" gezählt wurden. Gemeint sind damit Substanzen, die einen direkten Einfluss auf endokrine Organe nehmen. Nach MACH würde man derartige Substanzen biochemisch gesehen besser als "endokrinwirksame Zwischenkatalysatoren" bezeichnen. Während das Penichromin als Nebenprodukt bei der Antibioticasynthese entsteht, synthetisierte MACH endokrinwirksame Wirkstoffe mit dem Arbeitsnamen (Laborbezeichnung) "Neo-Penichromine" (Abkürzung NP) durch nicht mikrobiologische Methoden.

Beim klinischen Studium biochemischer Wirkstoffe vom Typ des NP ergeben sich Gesichtspunkte, die einen Vergleich endokrinwirksamer Zwischenkatalysatoren mit der Stoffgruppe der unspezifischen Reizkörper herausfordern. Die sicherlich von klinischer Seite her bei oberflächlicher Betrachtung ins Auge fallenden Beziehungen machen eine biochemische Differenzierung dieser beiden Stoffgruppen notwendig. Eine eindeutige chemische und pharmakologische Trennung dieser beiden Stoffgruppen ist bei näherer Untersuchung jedoch nach MACH sehr einfach. Aus den verschiedenen Untersuchungsmerkmalen seien folgende angeführt:

- 1) Unspezifische Reizkörper können den verschiedensten chemischen Körperklassen angehören (Metalle, Silikate, Fette, Eiweisskörper usw.).
- 2) Endokrinwirksame Zwischenkatalysatoren dagegen sind stets organische Stoffe mit einem ganz bestimmten Chemismus. Sie sind hochspezifische organische Biokatalysatoren. Ihre Funktionstüchtigkeit, d.h. ihre biokatalytische Aktivität ist an eine ganz bestimmte Konstitution, z.B. an bestimmte funktionelle Gruppen gebunden.
- 3) Unspezifische Reizkörper zeigen ihre Wirkung nur am lebenden Organismus.
- 4) Zwischenkatalysatoren wirken jedoch vermöge ihres chemischen Baues auch in Vitro, z.B. an Enzym- oder Redox-Systemen, aber auch an biologischen Modellen, z.B. überlebenden Zellen niedriger Organismen.

Physikalisch-chemische Eigenschaften der Neo-Penichromine.

Das von MACH synthetisierte Neo-Penichromin besitzt u. a. folgende Eigenschaften:

Chemismus: Schwache organische Säure, die Natrium-, Kalium- und andere Salze bildet.

Löslichkeit: Die Natrium- und Kaliumsalze sind im Wasser leicht löslich.

Beständigkeit: Bei pH-Werten von 6,2 - 10,4 ist NP in gelöstem Zustand relativ beständig. Durch längere Wärmeeinwirkung über 65° C, sowie Röntgen-, UV- und Gamma-Strahlen führen zur partiellen Inhibition. Durch verschiedene Stoffe wird NP inaktiviert. Es kann deshalb nicht in einer Mischspritze gegeben werden.

Molekulargewicht: Das Molekulargewicht beträgt 800 - 1300.

Elektrophoretische Wanderung: In wässriger Lösung bewegt sich NP als Anion im elektrischen Feld zur Kathode.

Dialyse: Durch Kalle-Dialysemembranen ist bei normaler Dialyse kaum eine angedeutete Diffusion zu beobachten.

Membranpotential: An der Helmholtz'schen Doppelkette, deren Mittelelektrode durch eine hoch-Anionen-permeable Membran dargestellt wird, zeigt sich keine Bildung eines Membranpotentials.

Antibiotische Eigenschaften: Es sind keine antibiotischen Eigenschaften nachweisbar.

Trypsin-Resistenz: NP wird durch Trypsin nicht messbar abgebaut. Es ist licht- und wärmeempfindlich. NP kann zwar in grosser Reinheit dargestellt werden, jedoch ist seine Konstitutionsformel noch nicht bekannt gegeben worden. NP steht als sterile klare, farblose, wässrige Lösung zur Verfügung. Die Lösung ist völlig eiweisspyrogen und hormonfrei. Die standardisierte Wirkstoffkonzentration betrug 2 Gamma 1 ccm. Es wurden weder örtliche Reizerscheinungen nach i. m. -Gaben, noch allergische Reaktionen beobachtet.

7. PRÜFUNG DER NEO-PENICHROMINE AUF IHRE STIMULIERENDE WIRKUNG MIT HILFE DES THORNTTESTES

Wie schon anfangs erwähnt, werden die Penichromine in der Literatur in Deutschland vor allem von BURK als exogene Reizmittel geschildert.

Die Grundlage dieser Annahme ist, dass die Neo-Penichromine ganz spezifisch den Hypophysenvorderlappen oder aber direkt die Nebennierenrinde stimulieren. Im ersteren Falle käme es zur vermehrten Produktion von Corticotropin durch die Hypophyse. Das Corticotropin wieder entfaltet über die Nebennierenrindensteroidoide vom 11-Oxysteroidtypus eine Eosinopenie. Die Eosinopenie, die man nach der Injektion von NP erwarten muss, galt es nun mit Hilfe des in seiner Form abgewandelten Thorntestes zu beweisen.

Zunächst hier eine Definition des Thorntestes.

8. DER THORNTTEST

Die zunehmende Erkenntnis der Rolle, welche die Nebennierenrinde (NNR) bei der Entstehung gewisser Krankheiten, der Resistenz gegen Krankheiten und bei der Genesung spielt, hat die Suche nach verbesserten Methoden für die Funktionsprüfung dieses Organs angeregt (T.E. Frawley). Man kann nun die Funktion der NNR aus der Wirksamkeit der von ihr produzierten Hormone prüfen.

Die Bestimmung des Natrium/Kaliumquotienten verschiedener Körperflüssigkeiten, der Wasserbelastungstest nach Robinson, Power und Kepler, der Insulinempfindlichkeitstest und die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin, dienen der Prüfung der Funktion der NNR. Allen diesen Testen haften gewisse Fehlermöglichkeiten an. Annähernd genau kann man mit der Bestimmung der einzelnen Rindensteroidoide die Funktion der NNR erfassen. Es wäre also angebracht, die Ruhetätigkeit der NNR und auch ihre Reaktionsfähigkeit z.B. durch Stimulierung der Rindensteroidoide zu prüfen. Diese direkte Bestimmung konnte aber von uns nicht routinemässig angeführt werden. So griffen wir zu der weniger direkten Methode des Thorntestes. Dieser wurde von THORN und Mitarbeitern 1948 zur Prüfung der Nebennierenrindenfunktion veröffentlicht. Er beruht auf dem Verhalten der Eosinophilen nach der Gabe von Corticotropin.

Unsere, mit Neo-Penichromin angeführten **Teste**, nahmen den Thorntest als Vorbild und deshalb ist es wichtig, hier die Technik und die Grundlagen des Thorntestes zu erwähnen.

Beim Thorntest verwendet man die Reaktion der zirkulierenden Eosinophilen auf Corticotropin als qualitativen Index, während die Steroidausscheidung im Urin nach Corticotropin Verabreichung als quantitativer Masstab für die Funktion der NNR dient (T.E. Frawley).

In der Praxis hat sich der Thorntest als sehr brauchbar erwiesen. Die Nebennierenrinde steht unter der zentralen Stimulation des ACTH (Adrenocorticotropin oder Corticotropin), welches von den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert wird. ACTH stimuliert besonders die Zona fasciculata der NNR zur Bildung der Steroide, die ihrerseits in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen. Auch die Zona reticularis richtet sich in ihrem Arbeitsrhythmus nach der im Blut zirkulierenden Menge des Corticotropins. Die Zona glomerulosa ist vom ACTH unabhängiger, lässt sich vom Somatotropin, aber auch vom Corticotropin steuern. Man glaubt aber, dass die Zona glomerulosa beim Menschen von der Hypophyse unabhängig ist. Die Hormone der Zona glomerulosa, es sind Steroidhormone, regulieren den Elektrolythaushalt (Mineralocorticoide). Die Steroidhormone, die von der Zona fasciculata gebildet werden, sind Insulin-Antagonisten, bewirken also einen Anstieg des Blutzuckers und des Leberglykogens. Weil sie derart in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen, heissen sie auch Glucocorticoide. Dazu gehören das Cortison und das Hydrocortison. In Stellung 11 des Steroidkernes enthalten sie ein Sauerstoffatom (11 Oxy-Steroide) und in 17-Stellung ein Hydroxyl (17 Hydrocycorticoide). Steroid-Hormone haben u. a. eine eosinopene Wirkung. Corticosteron wirkt schwach eosinopen. Cortison und Hydrocortison führen dagegen eine stärkere Eosinopenie herbei.

Die Neo-Penichromine müssen, wie wir in unseren Versuchen sehen werden, eine dem ACTH ähnliche Wirkung haben. Wie wirkt nun das ACTH und wo wird es gebildet?

Das Corticotropin (ACTH) entsteht in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Es ist ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von ca. 10000. Es wird aus tierischen Hypophysen gewonnen, ist im trockenen Zustand unbeschränkt haltbar. Es stimuliert die Nebennierenrinde. Das ACTH ist beim Thorntest der eine Faktor, der andere Faktor ist die Zahl der zirkulierenden Eosinophilen. Diese ergibt sich aus der Reaktion von Bildung und Ausschüttung durch das Knochenmark und dem Abbau in Blut und Gewebe.

Eosinophilie ist ein charakteristischer Ausdruck von Überempfindlichkeitszuständen und von gewissen Blutkrankheiten. Eosinopenie wird durch Corticotropin und Nebennierensteroide vom 11-Oxydsteroid-Typus und wie wir sehen werden, auch von den Neo-Penichrominen in einer bestimmten Menge verabreicht, hervorgerufen. Die eosinopene Wirkung des Corticotropins und wahrscheinlich auch der Neo-Penichromine beruht darauf, dass sie die NNR stimulieren. Die NP haben also wahrscheinlich keinen direkten Einfluss auf die Veränderung der eosinophilen Zellen, sondern sie stimulieren genau wie das ACTH die Nebennierenrinde. Die eosinophilen Zellen sind dann den Hormonen der NNR ausgesetzt, was nun eigentlich mit ihnen geschieht, ist nicht klar, kann nur vermutet werden. Werden sie durch Lyse zerstört oder werden sie irgendwo im reticulo-endothelialen System abgefangen? Sicher ist nur, dass sie verhältnismässig schnell unter der Wirkung der Nebennierenrinde ihre Zahl verringern. Die absolute Zahl der zirkulierenden Eosinophilen (normalerweise 100 - 300 mm³)

verhält sich umgekehrt proportional zur Tätigkeit der NNR. Diese Tatsache könnte von diagnostischem Wert sein. Es sind aber zu viele andere Faktoren an der Bildung eosinophiler Zellen beteiligt, dass man einen erhöhten eosinophilen Wert als Index einer erniedrigten NNR-Funktion verwerten könnte. T.E. Frawley gibt an, dass man aber eine Eosinophilen-Zahl von weniger als 40 pro mm^3 als Zeichen einer ausreichenden NNR-Funktion betrachten kann, wenn man alle anderen Faktoren, die eine Eosinopenie erzeugen könnten, ausschliessen kann.

Die ACTH-Thorn-Teste:

THORN beschrieb zuerst die Verwendung von ACTH zur Prüfung der NNR-Funktion. Neben der Zählung der eosinophilen Zellen, wurde die Bestimmung des Harnsäure/Kreatinin-Quotienten und der 17-Ketosteroide im Harn vorgeschlagen. Die Bestimmung der 17-Hydroxycorticoide im Harn scheint der unmittelbarste und beste Index für die NNR-Reaktion auf ACTH zu sein (JENKINS).

Der 4-Stunden ACTH-Thorn-Test:

Vor der Verabreichung von 25 Einheiten ACTH zählt man nach einer geeigneten Methode die zirkulierenden Eosinophilen beim nüchternen Patienten. Vier Stunden nach der intramuskulären ACTH-Injektion werden die Eosinophilen wiederum gezählt. Im Normalfall sollte ihre Zahl infolge der adrenocorticalen Stimulation wenigstens um 50 % abnehmen. Liegt nur eine Eosinopenie von weniger als 20 % vor, liegt eine Insuffizienz der NNR im Bereich der Möglichkeit. Der Test erlaubt eine allgemeine, aber schnelle Erfassung der NNR-Funktion. Man kann aber mit seiner Hilfe nicht unterscheiden, ob es sich um eine primäre oder eine sekundäre NNR-Insuffizienz handelt. Um genaue Ergebnisse über die NNR-Funktion zu erhalten, ist es wichtig, sowohl die Steroidkörper im Urin, als auch die Zahl der Eosinophilen zu bestimmen.

Der 48-Stunden ACTH-Thorn-Test:

Es handelt sich um eine Erweiterung des 4-Stunden-Testes, der sich aber wegen der vielen Nachteile nicht allgemein durchsetzte. Die Nachteile sind, dass viele Injektionen notwendig sind, eine Inaktivierung des ACTH in der Muskulatur erfolgt, und dass wegen des grossen Zeitaufwandes eine Anwendung in der Praxis schlecht möglich ist. Die Vorteile dieses Testes sind, dass eine genügende Stimulierung der Rinde erfolgt, und dass man durch die Messung der Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn einen genauen Indikator der NNR-Funktion besitzt.

9. WEITERE TESTMÖGLICHKEITEN

Intravenöser ACTH-Test:

Die intramuskuläre Injektion von ACTH hat den Nachteil, dass das Hormon vorzeitig im Muskel inaktiviert werden kann. THORN und Mitarbeiter (RENOLD, FORSHAM und MAISTERRENA) arbeiteten deshalb den intravenösen Test aus. Die Messung der Eosinophilen im Blut, die Bestimmung der 17-Ketosteroide und der 17-Hydroxycorticoide im Urin bilden auch hier den Indikator der NNR-Funktion. 20 USP-Einheiten von Corticotropin werden in 500 ccm³ physiologischer Kochsalzlösung gelöst und während 8 Stunden intravenös infundiert. Die eosinophilen Zellen werden vor der Infusion bestimmt und dann wiederum nach 10 - 12 Stunden. Bei gesunden Personen beträgt der Abfall 80 - 100 % der Eosinophilen. Die 17-Ketosteroidausscheidung erhöht sich um ca. 5 mg, die der 17-Hydroxycorticoide um 10 - 15 mg gegenüber dem Kontrolltag.

Bei Addison-Patienten beträgt der Rückgang der Eosinophilen nur 30 %, auch ist die Zunahme der Steroidkörper im Harn unbedeutend.

ACTH-Gel-Test:

Ebenfalls von Thorn und Mitarbeitern angegeben, ist ein zusätzlicher Test. Es werden hier die Reaktion der Eosinophilen und die veränderte Ausscheidung der 17-Hydrocorticoide im Urin nach der Gabe von ACTH-Gel geprüft. Die Vorteile sind: Genügende Stimulierung der NNR, die Bestimmung von Eosinophilen und Steroiden, 24-Stunden-Methoden, nur 2 Injektionen notwendig. Man kann diesen Test in der Praxis gut durchführen. Der Nachteil ist, dass das ACTH in der Muskulatur inaktiviert werden kann.

Die Kritik der Teste:

Welche Möglichkeiten bestehen nun, die die Resultate der Teste in negative Richtung führen können? Bei normalen Nebennierengeweben bleibt die Reaktion auf Corticotropin nur selten aus. Es gibt aber trotzdem Ausnahmefälle, bei welchen aber weniger das Corticotropin die Schuld trifft, als vielmehr die Tatsache, dass das ACTH die NNR nicht erreicht.

Bekannt ist, dass Patienten mit Boeckschem Sarkoid auf i. m. injiziertes ACTH nicht reagieren, dagegen aber auf i. v. Gaben.

Negative Resultate werden auch dadurch erzeugt, dass es Eosinophile gibt, die nicht auf Steroide ansprechen. Dies ist der Fall bei Patienten, die an irgendwelchen allergischen Zuständen leiden oder aber es kann auch künstlich durch Medikamente erreicht werden. Zu ihnen gehört, dass Patienten mit Boeck'schem Sarkoid nicht auf intramuskulär injiziertes ACTH reagieren, dagegen aber auf intravenöse Gaben. Ebenso wird bei rheumatoider Arthritis und Lupus erythematosus das Corticotropin frühzeitig inaktiviert.

Negative Resultate werden auch dadurch erzeugt, dass es Eosinophile gibt, die nicht auf Steroide ansprechen. Dies ist der Fall bei Patienten die an irgendwelchen allergischen Zuständen leiden, oder aber es kann auch künstlich durch Medikamente erreicht werden. Zu ihnen gehört z.B. Penicillin. Wie am Anfang schon erwähnt, kann auch eine Täuschung in der Eosinophilenreaktion dadurch erfolgen, dass das Knochenmark den Abfall der peripheren Zellen schnell genug durch die Produktion neuer Zellen ausgleicht.

Das Verhalten eosinophiler Zellen kann man nach ALBANY auch folgendermassen feststellen:

Man verabreicht im Laufe einer Stunde 20 mg Hydrocortison in 100 cm³ physiologischer Kochsalzlösung i. v. und untersucht nach 4 Stunden, ob sich die Zahl der Eosinophilen vermindert hat. Beträgt die Reduktion mehr als 40 %, so zeugt dies von der Empfindlichkeit der Eosinophilen auf Rindenhormone (ALBANY). Eine zeitliche Insuffizienz der Nebennierenrinde kann ebenfalls bei einmaliger Durchführung des Thorntestes falsche Ergebnisse liefern. Daraus ergibt sich die Forderung, den Thorntest auf jeden Fall mehrere Male durchzuführen, um eine temporäre von einer permanenten Insuffizienz zu unterscheiden, z.B. Penicillin.

Wie am Anfang erwähnt, kann auch eine Täuschung in der Eosinophilenreaktion dadurch erfolgen, dass das Knochenmark den Abfall der peripheren Zellen schnell genug durch die Produktion neuer Zellen ausgleicht.

Oft ist eine vollständige Klärung in solchen Fällen, bei denen eine auffällige Diskrepanz zwischen Eosinophilenzahlen und sonstigen klinischen Erscheinungen besteht, erst durch die Bestimmung der Steroidausscheidung zu erreichen. Veränderungen der 17-Keto-Steroid- und der 17-Hydroxycorticoid-Ausscheidung sind zuverlässige Kriterien. Falsche positive Resultate kann man bei Zuständen beobachten, bei denen die Eosinophilen übermässig empfindlich auf NNR-Hormone reagieren. Klärung bringt aber auch hier die Messung der Steroid-Harn-Ausscheidung. Auch extraadrenale Faktoren können eine Reduktion der zirkulierenden Eosinophilen hervorrufen. Adrenalin bewirkt bei MORBUS ADDISON-Patienten eine Eosinopenie. THORN zeigte 1949, dass beim Eosinophilentest zur Diagnostik der NNR-Insuffizienz ACTH durch Adrenalin ersetzt werden kann. Dieser Adrenalintest blieb aber umstritten. Jede gesteigerte Anforderung, die an den Körper gestellt wird, wird mit einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin beantwortet. Adrenalin stimuliert die Hypophyse über den Hypothalamus. Es kommt wieder zur Ausschüttung von ACTH und über die Nebennierenrinde zur Wirkung auf die Eosinophilen. Die Reaktion bleibt aus, wenn die Hypophyse fehlt. Dieser Adrenalintest sollte zur Unterscheidung der primären von der sekundären NNR-Insuffizienz verwendet werden. Der Test wurde aber aufgegeben, als man sah, dass Adrenalin bei Patienten mit Morbus-Addison und Kranken mit anderen nicht funktionstüchtigen NNR-Geweben eine beträchtliche Reduktion der Zahl der zirkulierenden Eosinophilen bewirkt. Auch wurde bei Gesunden nach Adrenalinalgabe keine bedeutungsvolle Erhöhung der 17-Ketosteroid- oder der Hydroxycorticoidausscheidung im Harn wahrgenommen. Man vermutete deshalb eine direkte Wirkung des Adrenalins auf die Eosinophilen, ohne sie jedoch beweisen zu können.

10. UNSERE TESTE

Um den Mechanismus der NP zu klären, verwandten wir den Thorntest in der Abwandlung, dass wir an Stelle des ACTH Neo-Penichromine injizierten. Es lagen uns in der Literatur nur ganz wenige Anhaltspunkte dafür vor, in welcher Menge wir die NP geben sollten. Deshalb unterteilten wir von vornherein gleich unsere Versuche in 3 verschiedene Versuchsreihen.

1) Versuchsreihe 1:

Wir injizierten 31 Patienten 0,5 ccm NP i. v. oder i. c. und wandten den 4-Stunden-Thorntest an.

2) Versuchsreihe 2:

Jetzt gaben wir 1 ccm NP nur i. m. bei 20 Patienten und behielten auch hier den abgewandelten Thorntest bei.

3) Versuchsreihe 3:

Bei 10 Patienten erprobten wir die Schwankungsmöglichkeiten der Eosinophilen im peripheren Blut, in dem wir Leerwerte testeten.

Die einzelnen Versuchsreihen werden nun im Folgenden durchbesprochen, wobei wir zunächst vom Krankengut, der Technik und dem NP-Material ausgehen und die Besprechung der Ergebnisse sofort in jedem Falle, d. h. nach jeder einzelnen Versuchsreihe anschliessen.

Material und Methodik:

a) Patientengut: Die Untersuchungen, die sich mit der Problemstellung der Versuchsreihe 1 beschäftigten, nahmen wir an Patienten einer internen Station einer Privatklinik und der gemischten Station einer Poliklinik vor. Es wurden in beiden Fällen Patienten getestet, die sich in allen Altersgruppen befanden, doch legten wir Wert darauf, dass eine gewisse Altersgrenze nicht überschritten wurde (70 Jahre). Zur Untersuchung kamen ebenfalls Patienten beiderlei Geschlechts. Nach GROSS ist das Geschlecht in Bezug auf das Verhalten der Eosinophilen nicht zu berücksichtigen und so können in dieser Beziehung keine Einschränkungen in der Bewertung der Eosinophilenzahlen entstehen.

Zu den Diagnosen der getesteten 31 Patienten ist folgendes zu sagen: Von vornherein wurden solche Patienten nicht in die Bewertung miteingezogen, die klinisch irgendwelche Anhaltspunkte für eine Störung der Nebennierenrindenfunktion boten. Ausserdem versuchten wir akute schwere Infektionen und die Nephritis auszuschalten, da sie als Kontraindikation gelten sollen. Chronische Infektionen zogen wir aber mit ein. Die Patienten boten im einzelnen internen Krankheitsbilder: Tumoren, Leberzirrhose, Ulcus ventriculi, duodeni, chronische Gastritis, Diabetes mellitus, Ulcus

cruris, Hepatopathie, Thrombophlebitis, chronische Pan-
kreatitis, Hydronephrose, Ischias, Rheumatismus usw.

b) Testmethode: Die Technik des Penichromintestes vollzogen wir genau wie den 4-Stunden-ACTH-Thorntest. Es wurde die Zahl der Eosinophilen beim nüchternen Patienten bestimmt und anschliessend innerhalb von 5 Minuten 0,5 ccm Neo-Penichromin i.v. oder subcutan injiziert. Vom Zeitpunkt dieser NP-Injektion ab wurde 3 x in jeweiligen Zwischenräumen von genau 1 Stunde bei dem bis jetzt nüchternen Probanden die Zahl der Eosinophilen im peripheren Blut bestimmt.

Vom Vortage der Laufzeit der Versuchsreihe an wurden die Patienten angehalten, weitmöglichst Bettruhe einzuhalten. Die normale Klinikmahlzeit wurde vor dem Test gestattet. Von innerlicher Verabreichung von Medikamenten wurde während der 4 Stunden möglichst Abstand genommen. Bei den Patienten wurde ausserdem darauf geachtet, dass keine Resorptionsstörung durch das Gewebe vorlagen, wie es z.B. beim Myxödem vorkommt, die nach HENI und KRAUSS eine Nebennierenunterfunktion und dementsprechend einen negativen Thorntest vortäuschen kann. Es zeigten sich bei allen 31 Patienten keinerlei Veränderungen, ausgenommen ein Brennschmerz, der sich lokal an der Injektionsstelle bemerkbar machte.

c) Technik der Zählung eosinophiler Zellen: Unter den vielen Methoden, die über die Zählung der Eosinophilen in der Literatur angegeben werden, wählten wir die von LOHMEYER angegebene Variante der Randolph'schen Färbung, die sich in der Praxis bewährte und von vielen Autoren als brauchbarste beschrieben wird (HÜSSELMANN, BANSI, TRETWURST, VOGEL).

Die direkte Auszählung der Eosinophilen in der Kammer stimmt im wesentlichen mit der normalen Bestimmung der Leukocyten überein. Als Zählkammer stehen verschiedene Varianten zur Verfügung:

Das Fuchs-Rosendahl'sche Hämocytometer (Kammer $3,2 \text{ mm}^3$) oder der Speyer'sche Kammertyp oder der Levy'sche Typ ($0,9 \text{ mm}^3$). Vogel verwandte die Neubauerzählkammer. Wir verwandten die Fuchs-Rosendahl'sche Kammer. Zur Färbung benutzten wir die oben erwähnte Randolph'sche Art. Die Randolph'sche Lösung wird wie folgt angesetzt:

Propylen - Glycol	50,0
Phloxin	0,1
Aqua dest.	50,0

Es liegt also eine 0,2 %ige Phloxin-Lösung in Propylen-Glycol vor.

ALBANY verwandte bei seinen Testen die Methode von PILOT. Die Erythrocyten werden mit Hilfe von Propylen-Glycol und Wasser unsichtbar gemacht. Die Färbung nach Pilot unterscheidet sich von der nach Randolph dadurch, dass eine Base (Natriumcarbonat), welche alle Leukocyten, ausgenommen die Eosinophilen auflöst, zugefügt wird (Albany).

Pilotische Farblösung:

Propylen-Glycol	50 ccm ³
Dest. Wasser	40 ccm ³
Phloxin in Wasser	10 ccm ³
10 %iges Natriumcarbonat in Wasser	1 ccm ³

VOGEL verwandte ebenfalls die Randolph'sche Methode und weist auf verschiedene Fehlermöglichkeiten hin, die dieser Methode anhaften. Die Phloxin-Lösung soll möglichst frisch benutzt werden, da sie nicht unbegrenzt haltbar ist und sich nach längerem Stehen Phloxinkristalle bilden, die unter dem Mikroskop als rote, den Eosinophilen ähnlichen Gebilden erscheinen. Es ist vielleicht zweckmässig, die Lösung zu filtrieren. Die Erythrocyten werden durch die Farblösung unsichtbar gemacht und nicht zerstört. Es gibt also einen Zeitpunkt, zu dem die roten Blutzellen wieder erscheinen. Diese Zeit und überhaupt die Wirkung der Lösung auf die Erythrocyten ist von der Konzentration der Propylen-Glycol und damit von der herrschenden Temperatur abhängig. Der Wassergehalt der Lösung darf sich durch Verdunsten nicht verringern. Dies kann leicht geschehen, wenn man die Farblösung während des 4-Stunden-Testes in einem offenen Urschälchen stehen lässt. Wir beobachteten ausserdem, dass bei längerem offenen Stehen der Farblösung auch die gerinnungshemmende Fähigkeit verloren geht und das gewonnene Blut in Form von Gerinnseln in der Pipette erscheint. Zur Blutentnahme wurden die normalen Leukocytenpipetten benutzt, die nach jedem Gebrauch sorgfältig von den Farbstoffresten gesäubert werden und anschliessend kurze Zeit zum Trocknen in einen Heissluftsterilisator gelegt werden sollen. Zum Säubern wurde Salzsäure genommen, die sauren Reste sorgfältig entfernt, da durch sie ein Ausflocken der Lösung und anschliessendes Sichtbarwerden der Erythrocyten beobachtet wurde. Es wurde so notwendig, die ganze Zählung zu wiederholen. Um dies zu verhüten, wurden die einzelnen Pipetten sorgfältig mit destiliertem Wasser, Aceton und Aether durchspült. Das für die Zählung der Eosinophilen benötigte Blut kann durch Venenpunktion oder aus dem Ohr läppchen bzw. der Fingerspitze erhalten werden. ALBANY empfiehlt, dass man während des Testes die gleiche Methode der Blutentnahme beibehält, weil beim Auszählen gewisse Unterschiede zwischen kapillarem und venösem Blut festgestellt worden sind.

Wir gewannen das Blut grundsätzlich durch tiefen Einstich aus den Kapillaren der Fingerbeere, achteten darauf, dass das Blut frei lief und kein unnötiges Hervorpressen notwendig wurde. Die ersten Tropfen wurden verworfen und die weiteren schnell bis zur Marke 1 der Leukocytenpipette heraufgezogen. Bis zur Marke 11 gelangte nun Farblösung hinzu. Im Verlauf des 4-Studentestes nahmen wir die vier notwendigen Einstiche jeweils an verschiedenen Fingern vor, um etwa entstandenen örtlichen Entzündungen mit einer Exsudation und Infiltration der weissen Blutzellen auszuweichen. Die gefüllten Pipetten müssen nach dem Aufziehen unbedingt gründlich geschüttelt werden, um eine regelmässige Verteilung der Zellen in der Farblösung zu erhalten. Die Lösung klärt sich im weiteren Verlauf auf,

so dass man Gerinnselformung leicht feststellen kann. Diese machen eine Wiederholung der Blutentnahme unumgänglich. Nach einer Stunde tritt eine dunkelrote Färbung der Lösung ein.

Die Randolph'sche Methode bietet nun den Vorteil, dass man die gefüllten Pipetten bis zu 24 Stunden liegen lassen kann, um dann erst auszuzählen. Es tritt in diesem Verlauf keine merkliche Abnahme der Zellen ein. Auch wurden an ihnen keine anderen Veränderungen gefunden.

Die Zellen unterliegen in der Zeit der Anfärbung charakteristischen Veränderungen. Angefärbt werden lediglich die Eosinophilen, die man unter dem Mikroskop als leuchtende rote Punkte von den etwas kleineren, hell durchsichtigen, meist doppelbrechenden, anderen Leukocyten erkennen kann. Die Erythrocyten sind nicht mehr sichtbar.

Als Mindestzeit für eine optimale Anfärbung glauben wir eine Zeit von 2 Stunden angeben zu können. In der Literatur schwankt sie zwischen 15 Minuten bis vier Stunden.

Bevor das verdünnte Blut nun in die Zählkammer gefüllt wird, muss der Pipetteninhalt gründlichst geschüttelt werden, um die Zellen, die sich beim langen Liegen in Haufen konzentriert haben, wieder willkürlich zu verteilen. Wir beobachteten oft, dass bei Unterlassen dieser nochmaligen Durchmischung beim Auszählen verschiedener Kammern sehr unterschiedliche Zellzahlen resultierten.

Die ersten Tropfen aus der Pipette werden verworfen, die weiteren in die Felder der Zählkammer gebracht. Mit dem Beginn dieser Auszählung warteten wir dann einige Minuten, bis sich die Lösung beruhigt und die Zellen zu Boden gesunken waren.

Wir verwandten die Zählkammer von Fuchs-Rosenthal, die mit zwei Zählfeldern ausgerüstet war. Das Auszählen mehr als einer Kammer verringert den Zählfehler, der aus der zufälligen Verteilung der eosinophilen Zellen entstehen kann. Wir zählten das gesamte eingeteilte Feld, mit schwacher Vergrößerung bei sehr hellem Licht, enger Blende und hochgeschraubtem Kondensator.

Die Eosinophilen färben sich rot und sind nun deutlich von den umliegenden Leukocyten oder Zellfragmenten abgrenzbar. Die Gesamtzahl der Eosinophilen pro mm^3 wird dann folgendermassen berechnet:

$$\text{Gesamtzahl der Zellen} \times 50 : 16$$

Wir füllten jeweils zwei Zählkammern aus ein und derselben Pipette und nahmen von beiden Zellzahlwerten den Mittelwert. War die Differenz der gezählten Zellen in den einzelnen Kammern nicht grösser als 10 %, dann wurde das Mittel beider genommen. War die Differenz grösser, dann wurden die Kammern so lange gefüllt und ausgezählt, bis eine weitgehende Übereinstimmung beider Werte gefunden wurde. Bei den 31 getesteten Patienten war dies nur einmal notwendig.

11. BESPRECHUNG DER VERSUCHSREIHE 1 UND DEREN AUSWERTUNG

Wir bestimmten die Zahl der Eosinophilen bei 31 nüchternen Patienten und verabreichten anschliessend 0,5 ccm Neo-Penichromine i. m. oder i. v., 3 x danach in einem Zwischenraum von jeweils einer Stunde wurden die Eosinophilen gezählt. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 1 auf. Tabelle 1 sagt folgendes aus: Die Zahlen der 1. Reihe jeder Säule geben die absoluten Eosinophilenwerte pro mm^3 an, die Zahlen dahinter entsprechen dem prozentualen Abfall (+), bzw. Anstieg (-) der Eosinophilen, auf deren Ausgangswert vor der 1. NP-Injektion bezogen. Die Ergebnisse der Tabelle 1 sind in der Abbildung 1 graphisch dargestellt, Die Kurven zeigen den Eosinophilenabfall bzw. -anstieg in Zahlen pro Stunde auf.

Bei Betrachtung der graphischen Darstellung bietet sich zunächst ein sehr buntes Bild dar. Bei einer näheren Analysierung findet man, dass nach der Injektion von 0,5 ccm NP bei den 31 getesteten Patienten die Reaktion der Eosinophilen der Blutzellen im Verlauf des 3-Stunden-Testes sehr unterschiedlich ist und man von einer einheitlichen Reaktion nicht sprechen kann. Von den 31 Patienten zeigten 16 Patienten nach der Injektion einen Abfall der Eosinophilen, deren tiefste Werte wiederum nicht einheitlich ausfiel, sondern sich willkürlich auf die 1., 2. oder gar erst 3. Stunde nach der Injektion verteilten. Die übrigen 15 Patienten zeigten überhaupt keine Eosinopenie, im Gegenteil, bei ihnen stiegen die Eosinophilenwerte nach der NP-Injektion sehr erheblich über den Nüchternwert. Die Maximalwerte der einzelnen Probanden erreichten uneinheitlich jeweils in der 1., 2. und der 3. Stunde ihre Endpunkte. Die Maximalwerte des Anstieges oder Abfalles der Eosinophilen in Prozenten anzugeben, ist hier praktisch unmöglich.

Die Annahme, dass die NP in einer Menge von 0,5 ccm eine ACTH ähnliche Wirkung entfalten könnten, deren Eintreten man an der Prüfung der Eosinophilen erfassen kann, wurde in der Versuchsreihe 1 nicht bestätigt. Im Falle eines positiven Ausfalles hätten durch die adrenocorticale Stimulation eine Eosinopenie eintreten müssen, die um 50 % hätte liegen müssen.

TABELLE 1

Eosinophile pro ccm

Name				
Alter				
Diagnose	8 Uhr	9 Uhr	10 Uhr	11 Uhr
1. KEINE	103	18 (+ 83 %)	40	103
2. SCHMIDT Ulcus ventr.	118	62 (+ 47 %)	46	140
3. KRAUSE Ulcus duoden. Gastritis Herzinfarkt	71	87	59 (+ 16,3 %)	87
4. BAUCH Ulcus cruris	43	21 (+ 51,2 %)	37	25
5. MARKRAF Lebercirrhose	62	393 (+ 63,4 %)	71	93
6. NEUMANN Diabetes mellitus	104	104	150	118
7. ZÜLCH	221	83 (- 62,4 %)	146	81
8. HÖNIG Ulcus ventric. Hepatitis	62	43	57	nicht gez.
9. RAMME Thrombophlebitis	150	168	112	nicht gez.
10. FREUDENSTEIN	98	62	31	
11. KYRINKI	134	180	57	57
12. SAUER Pankreatitis	205	321	150	
13. VOLK Tumor Herzschaden	112	190	200	
14. MENZ Hydronephrose	57	45	112	
15. REINL Ischias	85	110	143	

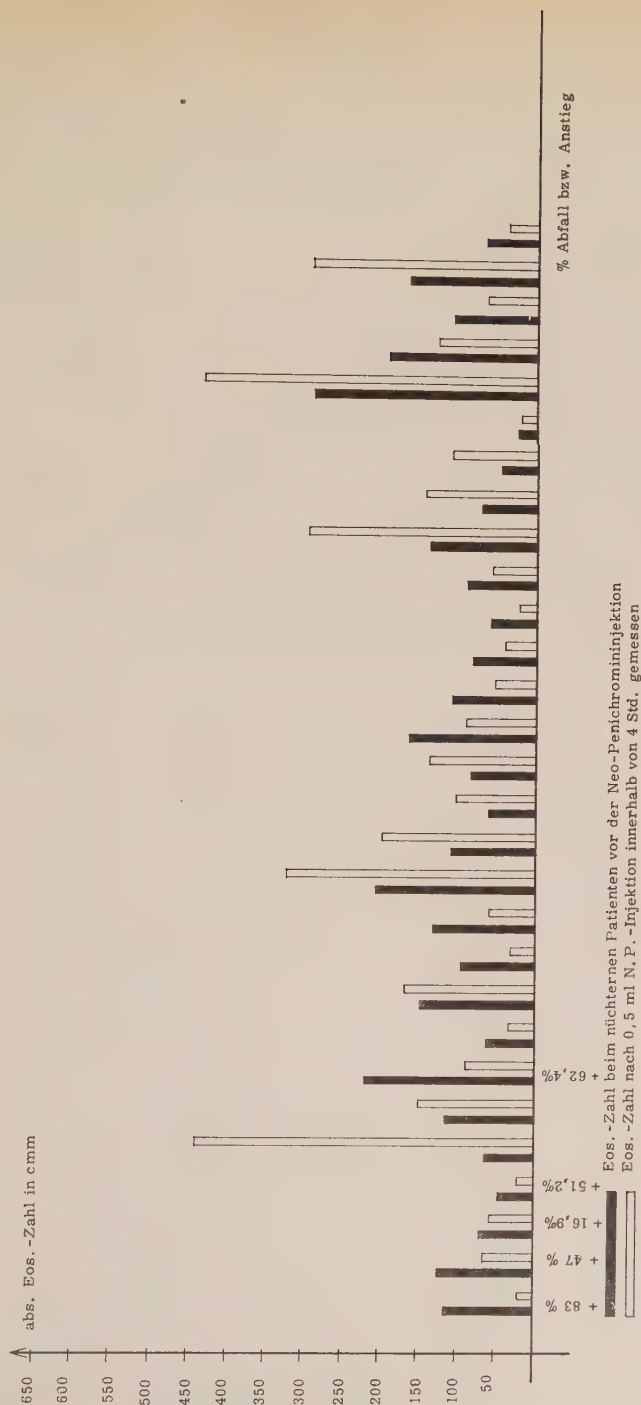
TABELLE 1

Eosinophile pro ccm

Name				
Alter				
Diagnose	8 Uhr	9 Uhr	10 Uhr	11 Uhr
16. ELLERMANN	116	112	95	172
Thrombophlebitis migrans				
17. WEISFLOG	105	162	57	
18. FISCHER	80	43	55	80
19. SACK	55	45	60	40
20. BUCHNER	63	25	45	90
21. IHME	84	60	75	80
22. UNFEIN	142	210	250	300
23. POTZ	70	90	130	150
24. JAKOPETZ	40	30	110	105
25. SCHREIBER	21	44	25	19
26. SCHWAGER	290	397	409	437
27. KUGLER	187	156	131	207
28. THAROWSKY	103	118	68	65
29. WEIDENER	156	237	294	242
30. EPPLER	59	55	44	52

Der Penichromintest dieser Versuchsreihe umfasst 6 weibliche Patienten und wurde von Herrn Dr. RAUCH auf der Inneren Abteilung der Poliklinik der Universität München durchgeführt. Die Diagnosen der Patienten wurden mit Hepatopathien, Tumoren und Diabetes mellitus angegeben. Die Technik der Tests ist die gleiche, die wir bei den 25 Patienten der Lindenberg-Klinik, Melsungen, durchführten.

KURVE 1a: Abfall bzw. Anstieg der Eosinophilenzahl in 31 Versuchen innerhalb 4 Stunden nach 0,5 ml Neo-Penichromine i. m. oder i. v.

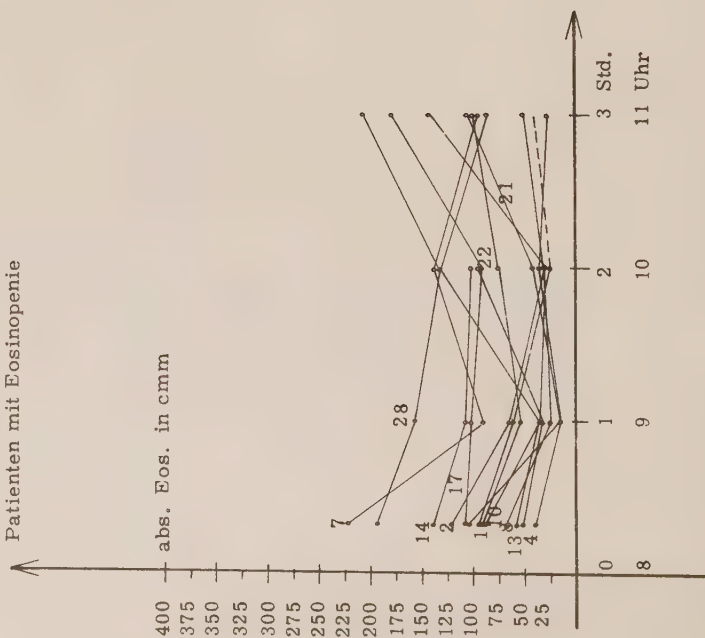


GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER GEFUNDENEN WERTE AUS TABELLE 1

a. Eosinoph. Abfall bzw. Anstieg nach Injektion von 0,5 ml Neo-Penichromin C 121 in %

b. Eosinoph. Abfall bzw. Anstieg nach Injektion von 0,5 ml Neo-Penichromin C 121 in %

Patienten mit Eosinopenie



Patienten mit Anstieg der Eos.

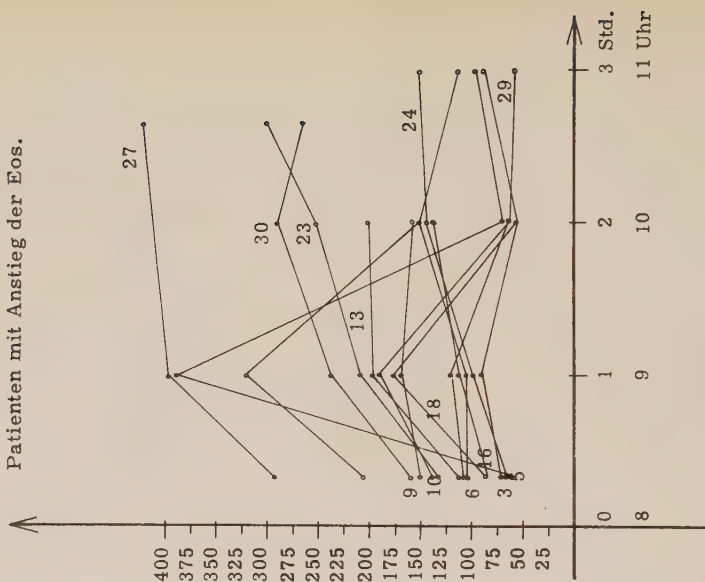


TABELLE 2

Eosinophile pro ccm

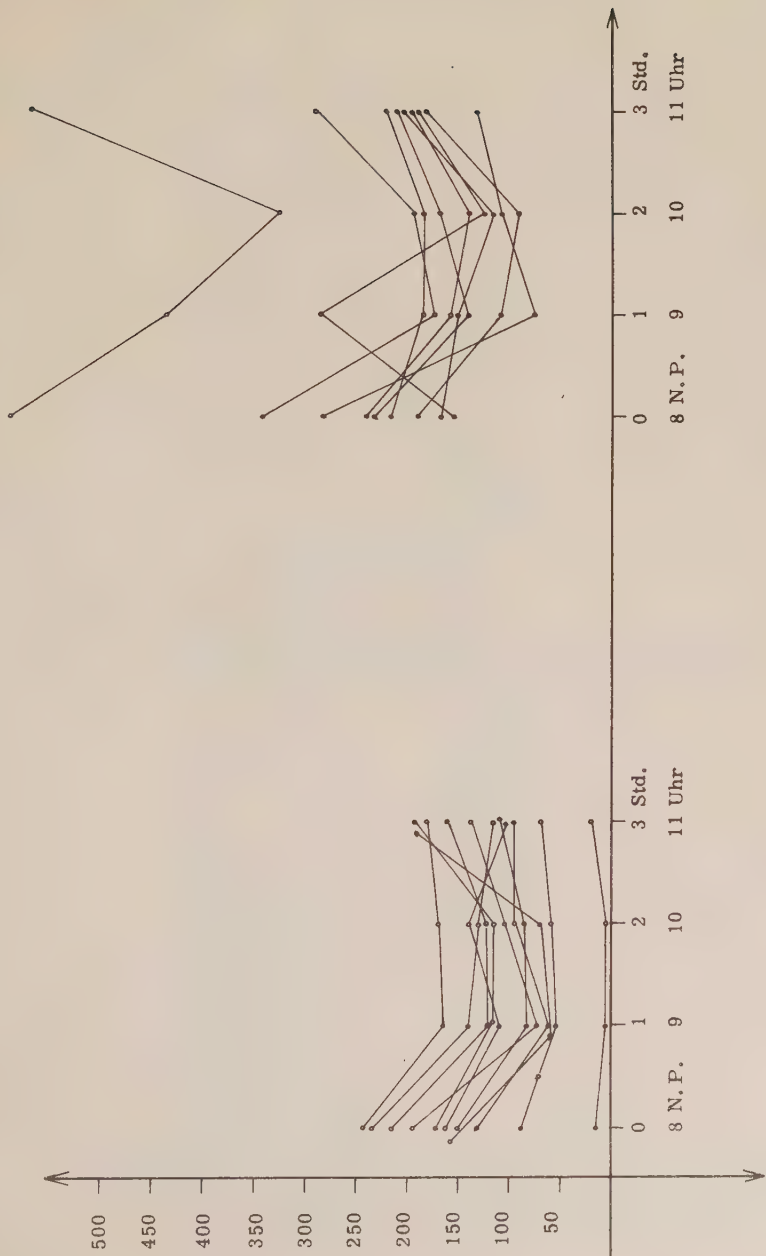
Name				
Alter				
Diagnose	8 Uhr	9 Uhr	10 Uhr	11 Uhr
1. FRAU E. P. Subacidität Vegetative Dysregulation	190	74 (61,0%)	109	136
2. FRAU A. N. Asthma bronchiale, muskuläre Herzinsuff.	128	62 (51,6%)	93	98
3. FRAU A. S. Pylorusstenose	159	110 (30,8%)	140	130
4. HERR K. E. Hypertonie, coronare Durchblutungsstörung	231	143	135	109 (52,8%)
5. FRAU K. A. Gastritis, Pankreas- affektion	150	78 (48%)	78	112
6. FRAU K. D. Cholelithiasis	210	122 (41,9%)	125	157
7. FRAU E. A. Hyperchrome Anämie, Sklerose, Anacidität	15	7 (50,5%)	7	19
8. FRAU E. A. Labyrinthitis mit einem hyperchromen Sympto- menkomplex bei einer Präsklerose	159	66	71	190
9. HERR R. H. Ulcus ventr. Magen- blutung	193	109	90 (53,4%)	183
10. HERR S. P.	640	435	325 (49,2%)	621
11. FRAU D. W. recidiv. Cholecystitis, Pericholecystitis, Cholelithiasis	163	112	120	92 (43,2%)
12. FRAU K. H. Dumpingsyndrom	153	290	125	180

TABELLE 2

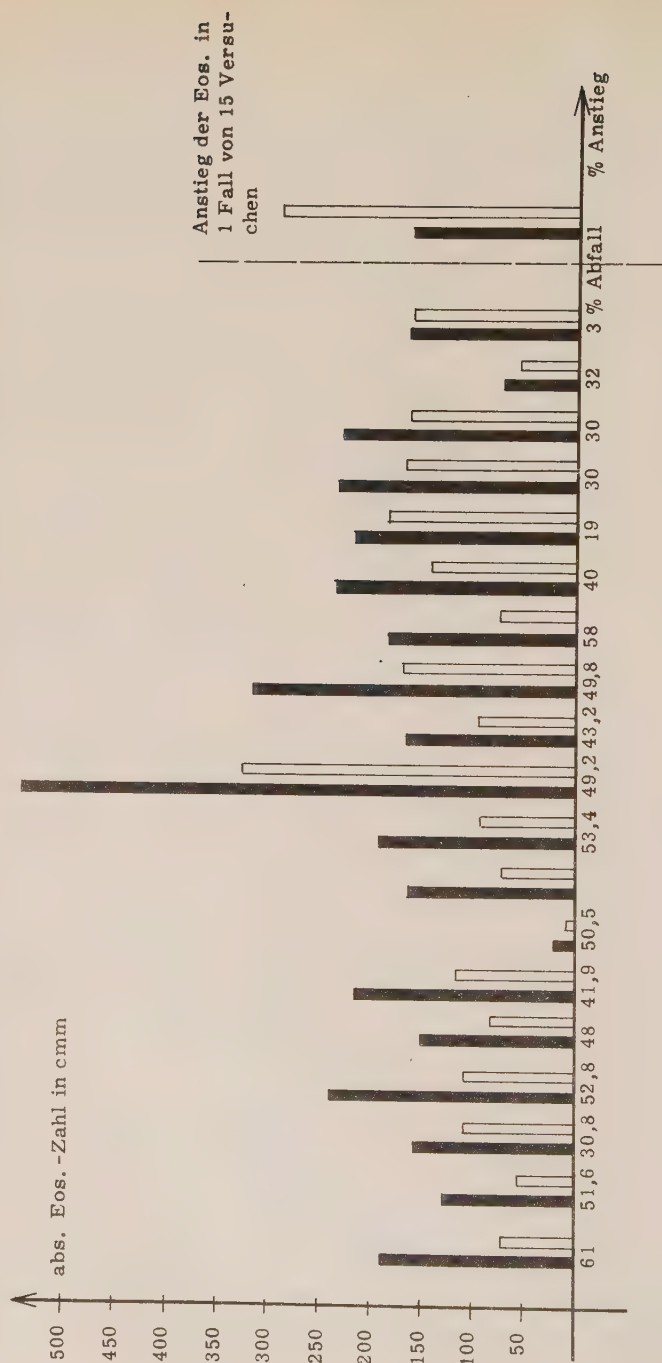
Eosinophile pro ccm

Name				
Alter				
Diagnose	8 Uhr	9 Uhr	10 Uhr	11 Uhr
13. HERR K. H. Mitralstenose	340	171 (49,8%)	181	291
14. HERR G. G. Radiculitis thorac., Spondylosis def., Osteoporose	178	74 (58%)	118	129
15. FRAU R. W. Hepatopathie	230	140 (40%)	173	211
16. HERR T. H. Pneumonie Asthma bronch.	222	181 (19%)	182	211
17. FRAU L. G. Emphysem, myogene Herzschädigung	236	165 (30%)	170	180
18. FRAU H. L. Diabetes mellitus	234	166 (30%)	138	199
19. FRAU G. D. Normacide Gastritis	89	60 (32%)	75	70
20. HERR B. W. Vegetative Dysregulation, orthostatische Kreislaufregulation	160	155 (3%)	131	201

KURVE 2a: Graphische Darstellung der gefundenen Werte der Tabelle 2 umfassend 15 Patienten
 4 Stunden NP-Test 1 ml NP



KURVE 2b: Abfall der Eosinophilenzahl in 20 Versuchen innerhalb 4 Stunden nach 1 ml Neo-Penichromin i. m.

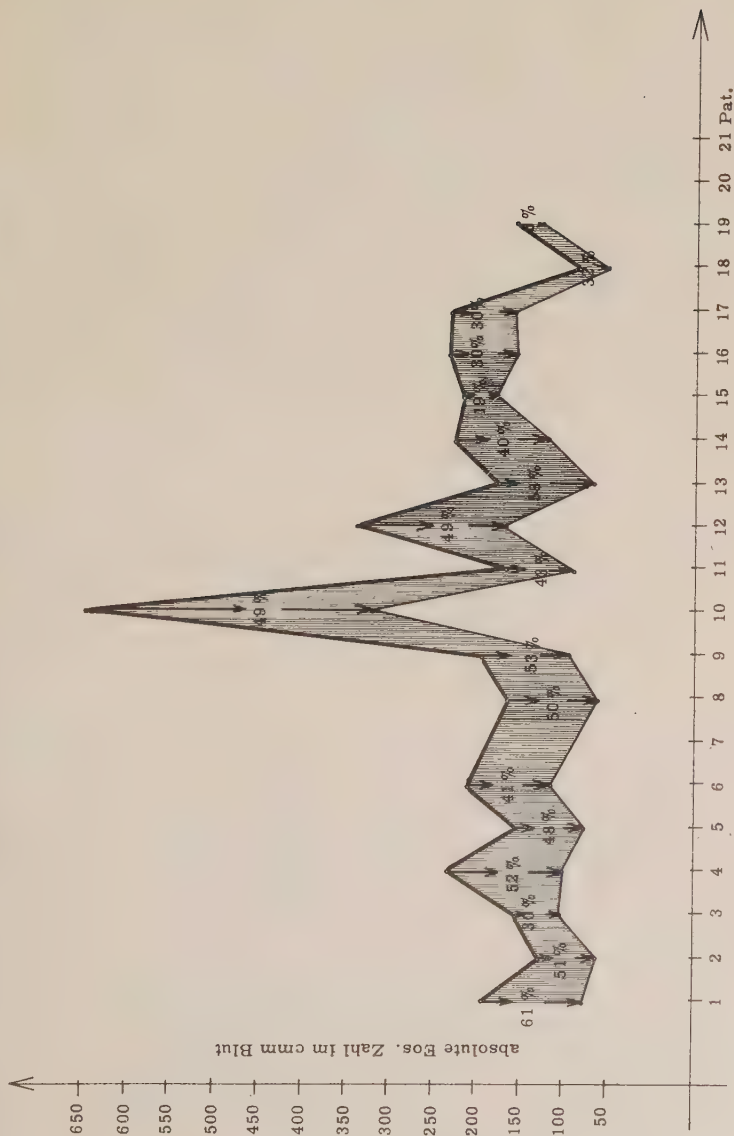


— Eos. - Zahl beim nüchternen Patienten vor der Neo-Penichromininjektion

□ Eos. -Zahl nach 1 ml N. P. -Injektion innerhalb von 4 Std. gemessen

mittlerer Wert 48,4 %

GRAPHISCHE DARSTELLUNG des Eos. Sturzes nach der Injektion von 1 ml NP



Erklärung:

Die Punkte der oberen Linie geben die Nüchternwerte der Eos. pro cmm der einzelnen Probanden wieder.

Die Punkte der unteren Linie geben die Minimalwerte der Eos. pro cmm nach Injektion von 1 cmm NP innerh. v. 4 Std. wieder.

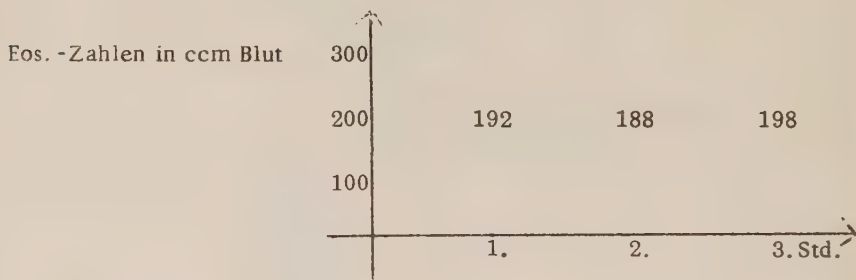
12. VERSUCHSREIHE 2 MIT AUSWERTUNG

1 ccm - NP-Test:

Nachdem wir in der Versuchsreihe 1 gesehen haben, dass nach der Injektion von 0,5 ccm Neo-Penichromin sich alle Möglichkeiten einer Änderung der Eosinophilenzahlen im peripheren Blut dargeboten haben, geht es nun darum festzustellen, ob man durch eine Erhöhung der zu injizierenden Neo-Penichromin-Menge auf 1 ccm andere Werte der Eos. bekommen kann.

Zunächst versuchten wir die Fehlermöglichkeiten unserer Zählmethode festzulegen, um von vornherein grobe Missdeutungen auszuschliessen. Mit Hilfe von Leerversuchen prüften wir die Ruhetätigkeit der Nebennierenrinde; die Ergebnisse sind in der Versuchsreihe 3 aufgeschrieben und besprochen. Hier möchten wir nur dazu sagen, dass bei den Leerversuchen, die sich in der Art abspielten, dass wir den Probanden an einem Tage jeweils 4 x in einstündigem Abstand Blut zur Eosinophilenzählung, die Eos. -Werte kaum von dem 1. Wert abwichen, wie wir es bei der Versuchsreihe 1 gesehen haben. Die Eosinenzahlen hielten sich jeweils in ihren Anfangswerten. Tabelle A zeigt hierzu ein Beispiel:

TABELLE A



Aus dem Vergleich der Versuchsreihe 1 und 2 schlossen wir, dass die Ruhetätigkeit der Nebennierenrinde und ihre Hormonproduktion durch die 0,5 NP-Injektion gestört und sich eine Reaktionstätigkeit durch die teilweise sehr hohen Eosinophilenänderungen im peripheren Blut bemerkbar machte. Zu einer einheitlichen Reaktion der eosin. Zellen kam es nicht. Es kam vielmehr nur zu einem Anstoss, der individuell zu schwach oder zu stark war und sich im Gesamtergebnis der 31 getesteten Patienten auf den ersten Blick kein einheitliches Ergebnis erkennen liess. Zu einer 50 %igen Eosinopenie kam es nicht.

Bei 20 Patienten steigerten wir nun die Injektionsmenge NP auf das Doppelte und gaben demzufolge dem nüchternen Probanden 1 ccm NP. Bei allen Patienten wurde intramuskulär injiziert.

Die Methode und Technik hielten wir wie bei V. 2 bei. Verwandten also den 4-Stunden-Neo-Penichromin-Test.

Die gefundenen Ergebnisse zeigt Tabelle 2, die graphische Darstellung Kurve 2.

In fast allen Fällen kam es zu einer deutlichen eosinopenischen Reaktion nach der Injektion, also zu einer vermehrten Ausschüttung von Glucocorticoiden. Nach der Verabreichung von 1 ccm NP kommt es zu einer deutlichen eosinopenischen Reaktion. Im Mittel beträgt der Anfall der Eosinophilen gegenüber dem Ausgangswert 48 %. Nach weiteren 1 - 2 Stunden erreicht die Eosinophilenzahl grösstenteils wieder den Ausgangswert oder vergrössert sich.

Zum Vergleich führen wir an, dass der Thorntest als positiv bezeichnet wird, d. h., eine ausreichende Funktionstüchtigkeit der NNR liegt vor, wenn der Abfall der Eosinophilen nach 25 I. E. ACTH i. m. über 50 % beträgt. Nach 1 ccm Neo-Penichromin i. m. betrug der Abfall der Eosinophilen im Mittel 48 %. In dieser Versuchsreihe, die 20 Patienten umfasste, hatten wir nur einen Fall, bei dem der Test absolut negativ ausfiel. Hier ergab sich nach der Injektion kein Abfall der Eosinophilen, sondern ein Anstieg von 153 Eosinophilen auf 290 Eosinophilen in der 1. Stunde. Nach einer weiteren Stunde ergab sich ein Sinken auf 137 Eosinophilen. In den folgenden Stunden stiegen sie jeweils auf 180 an. In der Literatur finden sich bei anderen Versuchen bei überwiegend positivem Ausfall ebenfalls vereinzelt negative Ergebnisse.

FRIEDE beobachtete in seiner Versuchsreihe ebenfalls von 13 positiven Ergebnissen 2 negative. Er machte den negativen Ausfall auf den kurzen, unruhigen Nachtschlaf (infolge anstrengendem Tagesausflug mit später Rückkehr), also körperlicher Erschöpfung der Patienten, verantwortlich. Als Beweis führt er an, dass bei der Wiederholung nach 5 Tagen der Test positiv ausfiel. Es war bei unseren Patienten leider nicht möglich, eine Wiederholung durchzuführen.

FRIEDE weist noch auf verschiedene andere Gründe hin, die einen negativen Ausfall des 4-Stunden-Testes bewirken können. Nicht alle Eosinophilen sprechen auf Steroide an, so z. B. solche Eosinophilen von Patienten mit allergischen Zuständen und während Penicillin-Medikationen. Eine mangelhafte Reaktion kann auch dann vorgetäuscht werden, wenn ihre Produktion im Knochenmark den temporären Abfall der Zellen im strömenden Blut kompensiert. Auch ist es möglich, dass i. m. injizierte Stoffe vorzeitig inaktiviert werden und die Nebenniere nicht erreichen.

FRIEDE erwähnt in dieser Richtung das ACTH bei rheumatischer Arthritis, Lupus erythematosus und vor allem Sarkoidosis.

Bei einer funktionstüchtigen NNR tritt eine positive Reaktion in diesen Fällen erst nach i. v. Gaben ein. Aus dem positiven Ausfall der Versuchsreihe 2 kann man schliessen, dass das Neo-Penichromin in einer Menge von 1 ccm injiziert in das System der Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde eingreift und ähnlich dem ACTH eine Stimulierung und Ausschüttung von Rindenhormonen speziell der Glucocorti-

coide bewirkt. Es ist hier naheliegend einen Vergleich zwischen der eosinopenen Wirkung des ACTH und der Penichromine zu ziehen. FRIEDE erhielt in 10 durchgeführten ACTH-Testen einen mittleren eosinophilen Abfall von 64 %. Bei unseren Penichromin-Testen war der mittlere Abfall der Eosinophilen 48,4 %. Die Zahl der getesteten Patienten reicht noch nicht aus, um behaupten zu können, dass man das ACTH bei der Prüfung der Funktionstüchtigkeit der Nebennierenrinde durch Penichromin ersetzen kann. Aber eindeutig ist in der Versuchsreihe 2 klar geworden, dass ein Eingreifen der Penichromine im Bereich des HVL-NNR-Systems vermutet werden kann und durch sie ähnlich dem ACTH ein Ausschütten von Glucocorticoiden bewirkt wird.

Aus der Kurve 2b wird ersichtlich, dass der maximale Eosinophilenabfall bei 61 % liegt, das minimale Extrem liegt bei 30,8 %. Daraus ergibt sich der schon oben erwähnte Mittelwert von ungefähr 6 - 8 %. So bleibt doch immer noch ein Mittelwert um 50 %, der ausreicht, um zu zeigen, dass eine Änderung der Reaktionstätigkeit der Nebennierenrinde durch die Penichromine bewirkt worden ist.

13. VERSUCHSREIHE 3

Die Leerwertteste dienen in 1. Linie dazu festzustellen, wie hoch die physiologischen Schwankungen der Eosinophilen im Kubikmillimeter strömenden Blutes sind. Die physiologischen Schwankungen sind immer vorhanden und sind abhängig von der Tageszeit und der Ernährungslage usw. Eine allgemeine Leukocytose, in deren Rahmen auch eine Eosinophilie grösseren und kleineren Ausmasses vorhanden ist, ergibt sich bei Muskelarbeit, Gravidität und während der Verdauung. Es handelt sich hierbei um eine relative Leukocytenvermehrung, die auf einer Verschiebung der Blutzellen aus den nichttätigen Organen in die peripheren Gefässe beruht. Im Gegensatz hierzu stehen die Leukocytosen, hier speziell die Vermehrung der eosinophil-granulierten Zellen bei Krankheiten, wo die einzelnen Gifte, Toxine auf die Stätten der Bildung einwirken und sie zur Produktion anregen (HAMPERL). So finden wir eine Eosinophilie bei Eingeweidewürmern, z.B. bei Trichinose, bei allergischen Erkrankungen (Asthma, Urticaria und Hautkrankheiten (Pemphigus, Ekzem)).

DOMARUS weist darauf hin, dass die Zahl der Eosinophilen deutliche Tagesschwankungen zeigt, Der Wert der 1. Morgenstunde ist immer geringer als der der darauffolgenden Stunden.

Als Grund gibt er den Wechsel zwischen Schlaf- und Wachzustand, bzw. Wechsel von Vagotonus und Sympathicotonus an.

FRIEDE gibt eine Tabelle von APPEL an, der mit Hilfe der DUNGER'schen Methode 25 Kranke und 25 Gesunde testete und folgende Durchschnittswerte der

Eosinoph.-Tagesschwankungen erhielt, wobei er auf deren Unabhängigkeit von Krankheit, Alter, Geschlecht und Ernährung der Patienten hinweist.

7 Uhr	175 Eos. pro ccm
+ 10 Uhr	110 Eos. pro ccm
13 Uhr	120 Eos. pro ccm
16 Uhr	140 Eos. pro ccm
19 Uhr	175 Eos. pro ccm

Durch weitere Versuche widerlegte Domarus die Auffassung, dass durch einen Einfluss von Schlaf- und Wachzustand sich die Eosinophilenzahl im strömenden Blut verändern könnte. Er untersuchte Nachtarbeiter und fand, dass die Eosinophilenwerte, abgesehen von Abweichungen, die im Bereich der Fehlermöglichkeiten liegen, im Laufe der Nacht gleichblieben und erst gegen Morgen eine deutliche Senkung eintrat.

Es ist bekannt, dass die Eosinophilen eine sehr grosse physiologische Schwankungsbreite haben und dass es deshalb schwierig ist, dieses Phänomen als Masstab für pathologische Veränderungen anzusehen. Es ist interessant zu wissen, dass auch gerade sehr hohe individuelle Unterschiede zwischen Personen bestehen, die äusserlich unter gleichen Bedingungen leben. FISHER und FISHER untersuchten die Eosinophilenwerte an einem grossen Personenmaterial.

Bei Patienten, die 12 Stunden Nahrungskarenz hatten, differieren die Ausgangswerte morgens 8 Uhr zwischen 20 und 880 (Durchschnitt 220), mittags war eine Differenz zwischen 10 und 790 (Durchschnitt 171). Bei Patienten, die nicht gehungert hatten, war das Bild ähnlich.

Die normale Streubreite, die von den Hämatologen OSGOOD mit 0 - 400, von TODD und SANFORD mit 50 - 400 und von PARKER mit 75 - 300 angegeben wird, wurde nicht überschritten. THORN gibt eine Streubreite von 100 - 250 an.

Im Rahmen unserer Untersuchungen ist es wichtig, die Untersuchungen von FISHER und FISHER noch weiter zu verfolgen. Sie zeigten, dass ein beträchtliches Schwanken der Eosinophilen auch beim einzelnen im Laufe eines Tages vorhanden ist. Bei Hungernden bewegten sich die Schwankungen zwischen 8 und 12 Uhr vormittags von - 76 bis + 165 %. Dabei zeigten 23 % der Beobachtungen einen Abfall von 50 %. Der Hauptteil der Getesteten fiel um 23 bzw. 35 % ab. Ungefähr ein Drittel der Beobachtungen zeigte keine Schwankungen bzw. ein leichtes Ansteigen der Eosinophilen. 7, 3 % stiegen um 50 % und mehr an.

Die Versuche von FISHER und FISHER zeigen also genauso wie die von DOMARUS durchgeführten, dass die ersten Morgenwerte um 8 Uhr am höchsten sind und dass in den nächsten folgenden Stunden ein Abfall der Eosinophilen erfolgt. In der Höhe des Abfalles weichen die Untersuchungen aber sehr auseinander.

FÜLLER und HÜNKE nahmen an 20 männlichen Patienten stündliche Eosinophilenzählungen von 8 - 13 Uhr vor und konnten u. a. zeigen, dass ein Absinken

der Eosinophilen gegen Mittag stattfindet. Ein spontaner Eosinophilenabfall von über 50 % war in keinem Fall zu beobachten. In der Mehrzahl der Fälle lag er zwischen 10 und 39 %.

Unsere Versuche dienten in 1. Linie dazu, aufzuzeigen, ob ein spontanes Absinken der Eosinophilenzahlen im peripheren Blut im Laufe eines Morgens innerhalb von 4 Stunden zu beobachten ist. Bei unserem 4-Stunden-Penichromin-Test hatte sich gezeigt, dass nach einer Injektion von 1 ccm NP die Eosinophilenwerte innerhalb von 4 Stunden im Durchschnitt 48 % unter dem ersten, vor der Penichromin-Injektion gelegenen Wert absanken. Bei diesen Leertesten gilt es also, die Patienten unter den gleichen äusseren Bedingungen wie in der Versuchsreihe 2 zu den Versuchen zu verwenden.

Die Technik der Durchführung der Versuche, die Zähl- und Färbmethode wurde genau beibehalten. Ausserdem war das Patientengut mit ähnlichen Diagnosen belegt.

Zur Untersuchung kamen 10 Patienten einer internen Station. Sie befanden sich in allen Altersgruppen, Extremwerte waren 23 und 68 Jahre alt. Auf Geschlechtsunterschiede wurde keine Rücksicht genommen. Patienten, die klinisch Symptome einer Nebennierenrindenfunktion hatten, wurden nicht mit einbezogen. Die Patienten waren vom Vortage der Probe an nüchtern und hatten wenigstens 10 Stunden ruhig gelegen. Am Prüftag wurde morgens um 8 Uhr die 1. Blutentnahme aus den Fingerkapillaren vorgenommen. Weitere Blutentnahmen folgten stündlich bis um 11 Uhr, während der Tests die Probanden nüchtern und im Bett liegen.

Gefärbt wurde wieder nach der Randolph'schen Art, ausgezählt wurde in dem Fuchs-Rosenthal'schen Hämocytometer. Im übrigen wurden alle Bedingungen erfüllt, die im Vorausgehenden aufgezeigt und als notwendig befunden wurden. Die Gesamtzahl der Eosinophilen pro mm^3 wurde wieder nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Gesamtzahl der Zellen} \times 50 : 16$$

(in der Zählkammer)

Die bei den einzelnen Probanden im Laufe der Tests gefundenen Eosinophilenzahlen im peripheren Blut zeigt die Tabelle 3a und ihre graphische Aufzeichnung die Kurve 3a.

Bei den getesteten Patienten schwankten die 1. Werte zwischen 60 Eosinophilen und 411 Eosinophilen im ccm Blut. Bei 5 Patienten erreichte der 1. morgendliche Wert die höchste Norm, während bei den restlichen Probanden im Laufe des Morgens die Eosinophilen höhere Zahlen im ccm Blut erreichten. Im Durchschnitt fielen oder stiegen die Eosinophilen im Laufe des Morgens um ungefähr + 10 % bzw. - 20 %. Prozentual wurde also bei unseren Leerversuchen nie ein so eindeutiger Abfall der Eosinophilenzahlen erzielt, wie wir es nach der Injektion von 1 ccm NP sahen.

WERTE UND TABELLE DER LEERTESTE

Eosinophilenzahlen gemessen morgens in 1-stündigem Abstand von 8 bis 11 Uhr bei 10 nüchternen, ruhenden Patienten.

KURVE 3a

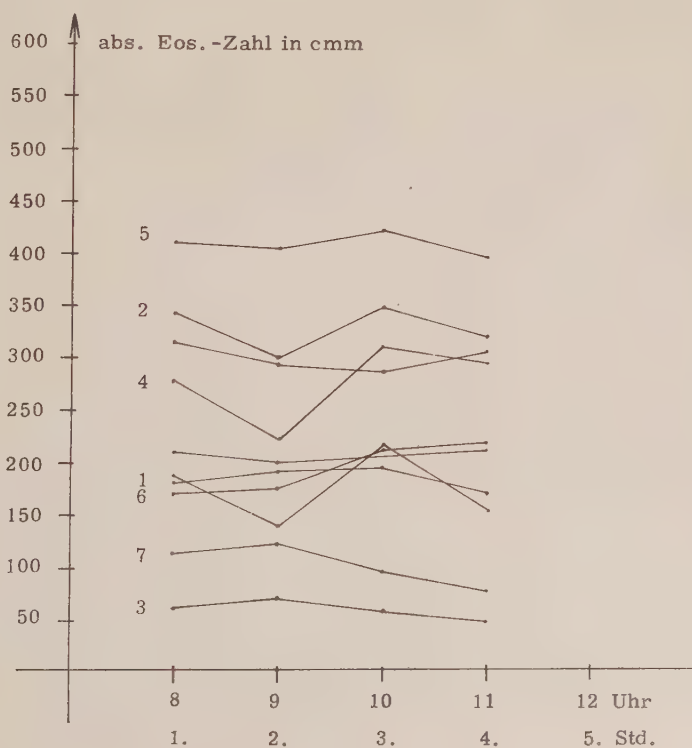


TABELLE 3a

	8	9	10	11	12 Uhr
1.	177	184	190	170	10,6 %
2.	340	300	298	322	12,4 %
3.	60	70	55	47	32,9 %
4.	277	222	310	293	
5.	411	403	421	395	
6.	177	171	121	145	
7.	111	125	97	75	
8.	211	199	203	209	
9.	170	173	205	217	
10.	314	295	283	304	

Auffällig war, dass wir bei keinem der 10 getesteten Patienten im Verlaufe des 4-Stunden-Testes eine Übereinkunft der Eosinophilenzellenzahlen mit einem anderen Stundenwert fanden und dies, obwohl wir **peinlichst** auf genaue und gleichmässige Einhaltung der rechnerischen Bedingungen achteten. Es gibt für diese Tatsache nur zwei Erklärungen:

1. die physiologischen Schwankungen der Zellen im Blut sind tatsächlich vorhanden und sehr ausgeprägt, wobei wir aber fanden, dass ein gewisser Rhythmus innerhalb von 4 Stunden im Laufe eines Morgens nicht vorhanden ist, dass es vielmehr individuell dem Organismus vorbehalten ist, auf jeweilige Reize zu antworten und dies im Blutbild auszuprägen.
2. Oder aber die Eosinophilenzahlen im Blut sind konstant, dann sind es unsere Technik und Untersuchungsmethoden, die es uns nicht erlauben, solche Fehlerquellen auszuschliessen.

Wie schon erwähnt, finden sich in der Literatur wohl Angaben darüber, dass ein Grundrhythmus der Eosinophilen vorhanden ist (Abfall am Morgen, allmählicher Wiederanstieg gegen Mittag). HITZELSBERGER, LÜTZEN, KIRCHEN und RUD können für die während des Grundrhythmus auftretenden plötzlichen Schwankungen von $\pm 50\%$ keine Ursachen finden. Solche plötzlichen Schwankungen können natürlich, wenn sie in den Zeitpunkt der Bestimmung des 4-Stundenwertes fallen, das Ergebnis wesentlich beeinflussen. Natürlich wurde nun auch nach einer Erklärung dafür gesucht, aus welchem Grunde solche spontanen Schwankungen auftreten können.

HITZELSBERGER gibt für den schnellen Ablauf der physiologischen Schwankungen der Eosinophilenzahlen Gründe an, deren Ursache überwiegend in vasomotorischen Regulationen liegen. Müssen die Eosinophilen immer erst neu gebildet werden oder zerfallen sie, um die Zahl der zirkulierenden Eosinophilen zu beeinflussen? Bei einer gesteigerten Neubildung müsste man dabei im Knochenmark auch eine gesteigerte Tätigkeit nachweisen können, die parallel zum Anstieg der peripheren Zellen verlaufen müsste.

HITZELSBERGER bestimmte bei sechs Versuchspersonen die Eosinophilen in der Zeit von 8 - 18 Uhr in 1 - 3 stündigem Abstand und differenzierte gleichzeitig jeweils 30 - 50 eosinophile Leukocyten in Blutausrichen, um daraus das Verhältnis der einzelnen Reifungsformen zu berechnen (F. Vogel).

Bei den physiologischen Schwankungen der Eosinophilen im Blut konnte er keine nennenswerte qualitative Veränderungen feststellen. Es wurden also unter normalen Bedingungen keine Kernverschiebungen festgestellt. Stiegen die Eosinophilen im peripheren Blut nach der Gabe von ACTH, Cortison usw. wieder an, dann beobachtete man eine erhebliche Linksverschiebung.

Ferner fand HITZELSBERGER in der Fingerbeere stets höhere Eosinophilenwerte als in der Vene. Im Durchschnitt betrug diese Differenz bei 25 angestellten Untersuchungen 20 %. MAYR und MONCORPS machten schon 1925 dieselbe Beobachtung. In Bezug auf unsere Untersuchungen ist diese Feststellung ohne Bedeutung,

da wir alle Teste nach denselben Methoden, Blutentnahme aus der Fingerbeere, durchführten und es uns weniger auf die absoluten Zahlen selbst, sondern vielmehr auf die Differenz der gefundenen absoluten Eosinophilenzahlen im peripheren Blut ankam.

Die Grösse der eosinophil-granulierten Leukocyten spricht ebenfalls für die vasomotorische Verteilungsänderungen, die für die Schwankungen verantwortlich gemacht werden. Sie neigen wegen ihrer Grösse wohl mehr als andere Blutzellen zu Ansammlungen in den Kapillaren.

Eine Durchsicht der Literaturangaben über die basalen Normalwerte der Eosinophilen im peripheren Blut besagt, dass eine ziemlich grosse Streuung vorhanden ist, deren Ausmass aber von methodischen Einzelheiten (Verschiedenheit der Zähltechnik, des Untersuchungsmaterials, der Zeit und Umstände der Blutentnahme) bestimmt wird. Der normal geltende Streuungsbereich liegt bei 70 - 450 Eosinophilen/cmm. Zahlen unter 70 gelten als Eosinopenie, solche über 450 als Eosinophilie. Wichtiger als diese Absolutwerte sind die im Verlauf des Tages auftretenden Spontanschwankungen der Eosinophilen, sowie die Kenntnisse von Faktoren, die diese beeinflussen. Auffallend ist, dass es sich bei den Patienten mit 50 %igem und grösserem spontanen Abfall oft um vegetativ labile Personen handelt (VOGEL).

Worin ist nun der Grund für die Schwankungen der Eosinophilen zu suchen? Wir wissen, dass diese Schwankungen in starker Abhängigkeit von dem HVL-NNR-System stehen.

HARLBERG beobachtete ein Verschwinden des normalen Eosinophilenrhythmus bei primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz.

REGANT und Mitarbeiter finden bei Addison-Patienten, im Gegensatz zu Normalen, relative Konstanz der Eosinophilenkurven. Man kann also vermuten, dass für die jeweilige Grössenordnung der Schwankung das Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrindensystem eine grosse bedeutende Rolle spielt. Dieses System ist nun in seiner Funktion von den verschiedensten Reizen beeinflussbar.

Nach SELYE führen nicht nur stärkere körperliche Belastungen, diverse pathologische Zustände (wie Traumen, Verbrennungen, Fieber, starke Schmerzen, Anämie usw.), zahlreiche Pharmaka und toxische Substanzen durch "unspezifische Stress-Wirkung" zu einem Absinken der zirkulierenden Eosinophilen, sondern ein solches kann auch durch seelische Momente bedingt sein. So kann z. B. bei vegetativ Labilen die Reizschwelle für das HVL-NNR-System eine niedrigere sein, als bei Normalen. Daraus würde sich auch bei ihnen die häufigeren und grösseren Spontanschwankungen erklären.

Nach ZIMMERMANN werden bei Durchzug von Wetterfronten vermehrt empfängliche Reize auf vegetativ Labile gerichtet; neben einem erheblichen Einfluss auf das Allgemeinbefinden fand er, dass sie die Urinausscheidung von NNR-Metaboliten oft ganz unerwartet stark beeinflussen können. Das endokrine System spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Eosinophilen. Aber PERLA stellt es nicht

in den Mittelpunkt der Regulation, sondern nur an die Seite der normalen Knochenmarkstätigkeit, wechselnde Tonusverhältnisse des autonomen Nervensystems, sowie des Kapillarsystems, Filterfunktion der Lunge, Regulation der Milz u. a.

Bei der Betrachtung aller bisher kurz gestreiften Möglichkeiten und Tatsachen der physiologischen und ausserphysiologischen Schwankungen der Eosinophilen erhebt sich gleichzeitig eine Kritik aller Methoden, die zur Bestimmung irgendwelcher Funktionen mit Hilfe der Eosinophilenzählung dienen. Alle oben angeführten Faktoren beeinflussen natürlich den Ausfall eines Eosinophilentestes wesentlich.

In wieweit aber die Fehler durch eine ungenügend technisch beherrschte Methode entstehen, ist immer ungewiss und daraus ergibt sich die Forderung der Anwendung einer exakten Technik beim Thorntest wie bei jeder anderen biologischen Funktionsprobe unter Berücksichtigung der besonderen Gegebenheiten.

14. VERGLEICH DER GEFUNDENEN ERGEBNISSE DER VERSUCHSREIHE 1 UND 2 UND RÜCKSCHLÜSSE AUF DIE WIRKUNG DER NEO-PENICHROMINE ALS EXOGENE REIZSTOFFE

Die Versuchsreihe 1 lieferte bei einer Injektion von 0,5 ccm NP bei 31 getesteten Personen negative Ergebnisse.

Die Versuchsreihe 2 dagegen erbrachte bei 20 getesteten Patienten und einer Injektionsmenge von 1 ccm NP in allen Fällen positive Ergebnisse. Aus dem Resultat der Versuchsreihe 2 kann man den Schluss ziehen, dass die NP eine stimulatorische Wirkung auf die Nebennierenrinde ausüben.

15. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Abschnitt wurde ausführlich über die Erkenntnisse BURK's berichtet, der das Wesen der tumorösen Entartung in einer verminderten Hexokinaseaktionshemmung im Glucosestoffwechsel entdeckt zu haben glaubt. Wir berichteten weiter über die Möglichkeit, eine Hemmung der Hexokinaseaktion durch die Antiinsulinhormone herbeizuführen. Es folgte die Definition der Antiinsulinhormone und ihrer exogenen Reizmittel. Zu den letzteren gehören die Neo-Penichromine, über deren Wirkungsmechanismus als exogene Reizmittel wir berichteten und gleichzeitig eine Trennung gegenüber der unspezifischen Reizkörpertherapie durchführten.

Am Ende des ersten Teiles gingen wir auf die Möglichkeiten ein, mit Hilfe des Thorntestes die Wirkungsbreite der Neo-Penichromine erkennen zu können. Da der Thorntest als Grundlage unserer im zweiten folgenden Untersuchungen diente, gaben wir eine Definition des Thorntestes und eine Kritik seiner Vorzüge und Nachteile.

Der zweite Abschnitt betrifft eigene experimentelle Untersuchungen.

Es wird über die Ergebnisse der Eosinophilenzählungen im Kapillarblut nach Neo-Penichromin-Medikation berichtet. Für die Eosinophilenzählung wurde die nach Lohmeyer modifizierte Randolphsche Technik angewandt.

Die Auszählungen, tabellarisch und graphisch dargestellt, ergaben, dass bei einer Injektion von 0,5 ccm NP kein einheitlicher Eosinophilensturz auftrat. Bei einer Injektion von 1 ccm NP beobachteten wir bei 20 getesteten Personen einen Eosinophilensturz von 48 % woraus wir auf eine Stimulation der Nebennierenrinde durch die Neo-Penichromine schlossen.

Aufgrund der durchgeführten Eosinophilenzählungen im zirkulierenden Blut nach Art des Thorntestes ergab sich hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der Neo-Penichromine ein Anhaltspunkt für eine durch die NP bedingte Ausschüttung von Glucocorticoiden ins strömende Blut.

16. SCHRIFTTUM

1. Burk, D.: Klinische Wochenschrift 35. Jahrgang Heft 22
2. Bansi: siehe Lohmeyer, J.
3. Domarus, A. v.: nach M. W. Vogel
4. Frawley, T. F.: Der Thorntest Triangel Band 2 Nr. 4
5. Friede: Deutsches Med. Journal 8. Jahrgang Heft 7
6. Friedrich, K. H.: Auslösung natürlicher Abwehrvorgänge durch die
 unspez. Therapie
7. Füller, H. und Hünke: Ärztl. Wschr. 12, 275 (1954)
8. Gross, R.: Dtsch. med. Wschr. 1957, 15 : 507
9. Hallmann, L.: Klin. Chemie u. Mikroskopie.
 G. Thieme-Verlag Stuttgart
10. Hamperl, H.: Lehrbuch der allg. Path. u. der path. Anatomie
11. Hoff, F.: Unspez. Therapie und natürliche Abwehrvorgänge.
 Berlin J. Springer
12. Hoff, F.: Über die zentr. -nervöse Regulation des Blutes.
 2. ges. exper. Med. 63, 278
13. Ingle, D. J.: Endocrinology Vol. 62 Nr. 1 1958
14. Leuthardt, F.: Lehrbuch der phys. Chemie
15. Lützkirchen, H.: zitiert nach M. W. Vogel
16. Mach: Informationsbericht Neo-Penichromine 1958
17. Mach, W. J. und Ch.: Zur Elektrotherapie schwerer Reizzustände des Dar-
 mes nach Röntgentherapie maligner Tumoren am
 weiblichen Genitale
18. Mach, W. J.: Schriftliche Mitteilungen
19. Mach, W. J.: Kolloidzeitschrift 14. Band Heft 1 - 2 Seite 81 - 82
 1956
20. Med. chem. Untersuchungsmethoden, E. Merk AG Darmstadt
21. Randolph, T. H. G.: Zitiert nach M. W. Vogel
22. Selye, H.: "Stress beherrscht unser Leben" Econ Verlag Düssel-
 dorf

23. Schönholzer: "Medizin u. Pharmazie" Nr. 6 Schw. Ap. -Ztg. 94, 945-953. 1956
24. Sturm, A.: "Das Zwischenhirn - Hypophysen-System" Zeitschr. für ges. Innere Med. u. ihre Grenzgebiete Jahrg. 13 (1958)
25. Vogel, M.: Exper. Unters. z. Frage eines cortisonähnlichen Eff. des Vit. D 3 mit Hilfe des Thorntestes
26. Zimmermann:

L E B E N S L A U F

Am 14. August 1934 wurde ich, Gerhard Wittich, als Sohn des Arztes Karl Georg Adolf Wittich und seiner Ehefrau Johanna geb. Henkel, in Saarbrücken geboren.

Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Volksschule in Merzig (Saargebiet) anschließend weitere zwei Jahre die Grundschule in Malsfeld (Hessen). 1947 bestand ich die Aufnahmeprüfung des Realgymnasiums in Melsungen. 1955 verliess ich diese Schule mit dem Reifezeugnis.

Von 1955 - 1957 studierte ich an der Universität Marburg/Lahn Medizin und bestand im Oktober 1957 die ärztliche Vorprüfung. 1957 setzte ich mein Studium an der Med. Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München fort. Nach dem Sommersemester 1960 legte ich in München das Medizinische Staatsexamen ab.

